Aus der Neurologischen Universitätsklinik und Poliklinik Würzburg

Direktor: Professor Dr. med. H.-G. Mertens

NEBENWIRKUNGEN NACH DER MYELOGRAPHIE MIT DIMER X^{R} (IOCARMAT) BEI ANSCHLIEßEND LIEGENDER UND HALBSITZENDER LAGERUNG DER PATIENTEN

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

verfaßt und der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Margareta Norstedt

aus Jönköping/Schweden

Würzburg, den 16.12.1981

1982

Aus der Neurologischen Universitätsklinik und Poliklinik Würzburg

Direktor: Professor Dr. med. H.-G. Mertens

NEBENWIRKUNGEN NACH DER MYELOGRAPHIE MIT DIMER X^R (IOCARMAT) BEI ANSCHLIEßEND LIEGENDER UND HALBSITZENDER LAGERUNG DER PATIENTEN

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

verfaßt und der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Margareta Norstedt

aus Jönköping/Schweden

Würzburg, den 16.12.1981

Referent:	Prof. Dr. med. Hans-Georg Mertens
Korreferent:	Prof. Dr. med. Maschallah Nadjmi
Dekan:	Prof. Dr. med. Karl-August Bushe

Tag der mündlichen Prüfung: 25.5.1982

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität Würzburg

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

		Seite
1	EINLEITUNG	1
2	KRITERIEN EINES IDEALEN KONTRAST-MITTELS FÜR DIE LUMBALE MYELOGRAPHIE	3
3	ÜBERSICHT ÜBER DIE ENTWICKLUNG MYELO-GRAPHISCHER KONTRASTMITTEL	3
3.1	Gasmyelographie	3
3.2	Myelographie mit ölhaltigen Kontrastmitteln	4
3.2.1	Jodöle	4
3.2.2	Jodester	5
3.3	Wassermischbares Kontrastmittel	6
3.4	Wasserlösliche Kontrastmittel	7
3.4.1	Kontrast U^{R} (Na-Monojodmethansulfonat)	7
3.4.2	Conray^{R} (Iothalamat)	8
3.4.3	Dimer X^{R} (Iocarmat)	10
3.4.3.1	Pharmakokinetik	11
3.4.3.2	Neurotoxicität	11
3.4.3.3	Epileptogene Wirkung	12
3.4.3.4	Bildqualität und Röntgenbefunde	12
3.4.3.5	Komplikationen und Nebenwirkungen nach der Dimer X-Myelographie	13
3.4.3.5.1	Cerebrale Symptomatik	13
3.4.3.5.2	Spinalradikuläre Symptomatik	14
3.4.3.5.3	Meningeale Symptomatik	14
3.4.3.5.4	Spätreaktionen	14
3.4.4	Amipaque^{R} (Metrizamid)	16

4	EIGENE UNTERSUCHUNGEN	18
4.1	Patienten und Methodik	18
4.2	Untersuchungstechnik	19
4.3	Statistisches Prüfmaß	20
5	ERGEBNISSE DER UNTERSUCHUNGEN	22
5.1	Cerebrale Symptomatik	22
5.2	Spinalradikuläre Symptomatik	23
5.3	Meningeale Reizerscheinungen und post-punktionelle Beschwerden	24
6	KRAMPFANAMNESE	27
7	DISKUSSION DER ERGEBNISSE	28
7.1	Cerebrale Symptomatik	28
7.2	Spinalradikuläre Symptomatik	38
7.3	Meningeale Symptomatik	40
7.3.1	Kopfschmerzen	40
7.3.2	Übrige meningeale Reizerscheinungen	42
8	SCHLUßFOLGERUNGEN	44
9	ZUSAMMENFASSUNG	46
ANHANG I:	Tabellen	47
ANHANG II:	Abbildungen	59
ANHANG III:	Literaturverzeichnis	64

Für Edgar und meine Eltern

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543526_0047

1 EINLEITUNG

Nur mit Hilfe der Myelographie, d. h. der Kontrastmitteldarstellung des Spinalkanals, kann die genaue Lagebestimmung einer Bandscheibenpropulsion oder die Frage nach Art und Ausdehnung einer intraspinalen Raumforderung geklärt werden; denn der Inhalt des Wirbelkanals läßt sich weder durch normale Röntgenaufnahmen noch durch Tomogramme darstellen. Besonders nützlich ist die Myelographie bei Lageanomalien des Plexus lumbosacralis, weil ohne sie die segmentale Zuordnung der Symptome erschwert würde. Vor allem bei atypischen Befunden würde nämlich die neurologische Untersuchung allein nur eine ungefähre Höhenlokalisation des Prozesses erlauben (30,66,111). Durch die Myelographie hingegen läßt sich das Ausmaß des Befundes genau feststellen, die Indikation zur Operation infolgedessen sicherer stellen und der operative Eingriff möglichst klein halten. Vorteilhaft ist schließlich, daß in Form des Myelogramms ein jederzeit nachprüfbarer, objektiver Befund dokumentiert wird (111).

Nach einem kurzen Überblick über die Entwicklung myelographischer Kontrastmittel zeigt die vorliegende Untersuchung auftretende Nebenwirkungen nach der lumbalen Myelographie mit dem wasserlöslichen Kontrastmittel Dimer X^R (Iocarmat)* bei insgesamt 92 Patienten. 46 von ihnen wurden nach der radiologischen Untersuchung, wie bisher allgemein üblich, halbsitzend im Bett gelagert, während die übrigen - in Anlehnung an die Empfehlungen von Cécile

---

* Hersteller Byk-Gulden, Konstanz

et al. (21) - flach liegen durften. Dabei soll untersucht werden, inwieweit mögliche Nebenwirkungen auf die jeweilige Lagerung der Patienten zurückzuführen sind.

2 KRITERIEN EINES IDEALEN KONTRASTMITTELS FÜR DIE LUMBALE MYELOGRAPHIE

Fünf Kriterien sollte ein ideales Kontrastmittel erfüllen. Es sollte:
- atoxisch sein,
- einen guten röntgenologischen Kontrast zeigen,
- sich gut mit dem Liquor mischen lassen,
- sich zügig auf alle Partien des subarachnoidalen Raumes verteilen können,
- ausreichend schnell resorbiert und rasch ausgeschieden werden.

Keine der bisher verwendeten Substanzen erfüllt jedoch sämtliche dieser Anforderungen (3,28,51,65).

3 ÜBERSICHT ÜBER DIE ENTWICKLUNG MYELOGRAPHISCHER KONTRASTMITTEL

3.1 Gasmyelographie

1919 veröffentlichte Walter Dandy erstmals Erfahrungen, die er mit Gasen, d. h. mit negativen Kontrastmitteln gemacht hatte (24). Noch heute verwendet man die Gasmyelographie hauptsächlich zur Diagnostik verschiedener Prozeße im Halsmarkbereich, wo sie der Myelographie mit positiven Kontrastmitteln zumindest gleichwertig, wenn nicht gar überlegen ist (60,112). Die dabei angewandten Gase sind Sauerstoff und atmosphärische Luft (112).
Als nachteilig erweist sich jedoch ihre geringe röntgeno-

logische Schattengebung, die gelegentlich feine Strukturen nicht erkennen läßt. Aus diesem Grund ist es notwendig, bei jeder Untersuchung mit Gasen Tomogramme anzufertigen. Im thorakalen Bereich des Spinalkanals wirken Überlagerungseffekte des Skelettes und der lufthaltigen Lunge selbst bei Tomogrammen störend. Für den lumbalen Teil des Wirbelkanals sind die positiven, wasserlöslichen Kontrastmittel, vor allem im Hinblick auf die Güte der Bildqualität, der Gasmyelographie hoch überlegen (112). Der Untersuchungsvorgang mit positiven Kontrastmitteln ist auch weniger kompliziert als derjenige mit negativen. Zudem belastet die Gasmyelographie wegen der längeren Untersuchungsdauer den Patienten noch zusätzlich (25,60, 65,112). Im Anschluß an eine solche Untersuchung ist es außerdem notwendig, den Patienten für ein bis zwei Tage in Kopftieflage im Bett zu lagern, damit nicht zu große Gasmengen die Ventrikelräume erreichen (28,112). Vorzüge der Gasmyelographie wiederum liegen in der relativ schnellen, vollständigen Resorption und in der sehr niedrigen Rate danach auftretender Nebenwirkungen (8,65, 112). So wird im Schrifttum nur ganz vereinzelt über Komplikationen berichtet, die sich dann in Form von Retinablutungen äußerten (8).

3.2 Myelographie mit ölhaltigen Kontrastmitteln

3.2.1 Jodöle

Die Myelographie mit positiven Kontrastmitteln geht auf Sicard und Forestier zurück, die 1922 die röntgenologische Darstellung des Spinalkanals mit jodierten Ölen

(Mohn- und Sesamöl) einführten (96). Jodöle geben einen guten Röntgenkontrast. Sie werden allerdings außerordentlich langsam resorbiert (1 ml/Jahr) (15) und müssen deshalb nach der Untersuchung wieder aus dem Spinalkanal entfernt werden; denn bei längerer Verweildauer im Subarachnoidalraum verursachen sie entzündliche Veränderungen in Form einer Arachnoiditis spinalis (60,65,67,112). Nach dem Bekanntwerden schwerer Komplikationen, wie Ölembolien, allergischen Reaktionen und der Beeinflußung des Schilddrüsenstoffwechsels, werden Jodöle heute kaum noch verwendet (15,17,18,112).

3.2.2 Jodester

Weitaus verträglicher sind Jodesterverbindungen, die Ramsey et al. 1944 erstmals für die Myelographie benutzten (89). Jodphendylat (Pantopaque^{R}) und Aethylmonostearat (Durolipaque^{R}) sind visköse, ölige, dünnflüssige Kontrastmittel, die man noch heute bei Verdacht auf Raumforderungen im Brust- und Halsmarkbereich des Spinalkanals weltweit verwendet. In den USA benutzt man jetzt diese Substanzen auch für die lumbale Myelographie, nachdem das Dimer X^{R}(Iocarmat) wegen des Auftretens epileptischer Zwischenfälle mit letalem Ausgang aus dem Handel gezogen wurde (14,19). Für den lumbalen Teil des Spinalkanals eignen sich die Jodester jedoch weniger gut, weil ihre starke Kontrastmitteldichte häufig zu einer Überlagerung der Strukturen führt. So können sich kleinere, besonders laterale Bandscheibenprotusionen dem röntgenologischen Nachweis entziehen (66). Durch Schichtungsef-

fekte entstehen manchmal Artefakte in Form von Aussparungen, welche die Beurteilung der Bilder vor allem im Lumbalbereich erschweren (2).
Die Jodester müssen, ebenso wie die Jodöle, nach der Myelographie wieder aus dem Spinalkanal entfernt werden, um arachnoidale Spätschäden zu vermeiden (112). Aus diesem Grund gestaltet sich die Untersuchung nicht nur für den Arzt etwas aufwendig, auch für den Patienten ist sie mit Unannehmlichkeiten verbunden. Während der Untersuchung muß sehr darauf geachtet werden, daß die Jodester nicht aus dem cervikalen Spinalkanal durch das Foramen occipetale magnum in das Schädelinnere übertreten. Sie sind von dort nicht mehr zurückzugewinnen und verursachen gefährliche arachnoidale Verwachsungen, insbesondere an der Hirnbasis (112). Jodester sind im allgemeinen gut verträglich, dennoch sind, wenngleich selten, außer den schon erwähnten arachnoidalen Veränderungen auch andere schwere Komplikationen in Form von Fettembolien und akuter chemischer Meningitis nachgewiesen worden (14,74,75,112).

3.3 Wassermischbares Kontrastmittel

Das 1933 von Radovici und Meller eingeführte positive Kontrastmittel Thorotrast (kolloidales Thoriumoxyd) ist heute nicht mehr gebräuchlich, da es strahleninduzierte Spätschäden (Thorotrastome) verursacht (aus 51).

3.4 Wasserlösliche Kontrastmittel

Anfang der dreißiger Jahre stellten Mixter und Barr fest, daß eine prolabierte Bandscheibe nicht selten das Ischiassyndrom verursacht (77). Diese Erkenntnis schuf neues Interesse für die neuroradiologische Untersuchung im lumbalen Bereich des Spinalkanals. Mit der Einführung der wasserlöslichen Kontrastmittel zur lumbalen Myelographie vereinfachte sich nicht nur die Untersuchungstechnik, auch die Untersuchungsdauer verkürzte sich wesentlich. Nicht zuletzt verbesserte sich auch noch die Qualität der Röntgenbilder.

3.4.1 Kontrast U^{R} (Na-Monojodmethansulfonat)

1931 benutzten Arnell und Lidström (10) ein monojodiertes Natrium-Methansulfonat (Kontrast U^{R}, Abrodil^{R}, Methiodal^{R}) bei der lumbalen Myelographie. Diese wasserlösliche Substanz wird rasch und vollständig aus dem Liquorraum resorbiert. Das Untersuchungsverfahren vereinfacht sich hierdurch, da die zweite Liquorpunktion zur Entnahme des Kontrastmittels sich erübrigt. Das Kontrast-U besitzt eine geringere Viskosität und ist gut mit dem Liquor mischbar. Diese Eigenschaften ermöglichen ein leichtes Eindringen in spaltförmige Räume und somit auch eine befriedigende röntgenologische Darstellung der Nervenwurzeln, obgleich die Bildqualität durch eine nicht immer ausreichende Dichte des Kontrasts gegebenenfalls etwas beeinträchtigt wird (65,112).

Der Vorteil, der sich bei Anwendung von Kontrast-U aus der nicht mehr notwendigen zweiten Liquorpunktion zur Entnahme des Kontrastmittels ergibt, wird dadurch jedoch erheblich eingeschränkt, daß das Mittel nur in Verbindung mit einer Spinalanaesthesie zu verwenden ist. Die hypertone Substanz übt nämlich einen starken osmotischen Reiz auf die Meningen aus, der intensive Schmerzen auslöst (4,52,65,110,112). Demzufolge sind nach der Myelographie mit Kontrast-U registrierte Komplikationen und Nebenwirkungen sowohl dem Kontrastmittel selbst als auch der Spinalanaesthesie zuzuschreiben (4,65). Besonders schwere Komplikationen, die nach Verwendung dieser Substanz auftraten, waren Schocksyndrome mit tödlichem Ausgang, irreversible Cauda-equina-Syndrome, lokalisierte und generalisierte Krampfanfälle sowie Arachnoiditis spinalis (3,4, 7,8,51,55,56,57,62,65,80,86,103,112).
Trotz dieser beträchtlichen Komplikationen wurde das Kontrast-U in vielen Ländern der Welt nahezu 25 Jahre lang verwendet, ehe es durch modernere wasserlösliche Kontrastmittel ersetzt wurde.

3.4.2 Conray^{R} (Iothalamat)

Ein neues wasserlösliches Kontrastmittel für die lumbale Myelographie wurde 1965 von Campbell et al. vorgestellt (20). Die Substanz, chemisch ein trijodiertes Methylglucaminsalz der Iothalminsäure mit dem Handelsnamen Conray^{R}, enthält doppelt soviel Jod (282 mgJ/ml) wie das bisher angewandte Kontrast-U^{R} (Monojodmethansulfonat); dies trägt zu einer verbesserten röntgenologischen Bild-

qualität bei (3,41,91). Darüberhinaus wird dem Mittel eine geringere Neurotoxicität zuerkannt (LD50 Kontrast U^{R}: 112 mgJ/kg; LD50 Contray^{R}: 150 mgI/kg) (33).
Ein weiterer Vorzug dieser Substanz besteht darin, daß die bislang notwendige Spinalanaesthesie sich erübrigt, da die Instillation von Conray^{R} in den Subarachnoidalraum schmerzfrei ist. Hierdurch verringert sich die Komplikationsrate. Vor allem kommen die zum Teil sehr schweren anaesthesiebedingten Schocksyndrome nicht mehr vor. Auch bleibt die Beweglichkeit der Patienten während der Myelographie erhalten, wodurch die Untersuchungsdauer noch mehr reduziert wird (3,11,20,41,95).

Der Reihe positiver Merkmale des Conray^{R} stehen andererseits beträchtliche Mängel gegenüber. Es handelt sich dabei um Komplikationen und Nebenwirkungen, die sich folgendermaßen einteilen lassen (33,42,52,71):

1) cerebrale Symptomatik (generalisierte Krampfanfälle
2) spinalradikuläre Symptomatik (Myoklonus,tonische Krämpfe der unteren Extremitäten, Paraesthesien, Verstärkung präexistenter, radikulärer Schmerzen)
3) meningeale Symptomatik (Kopfschmerzen, Erhöhung der Körpertemperatur mit und ohne Meningismus, Nausea, Erbrechen)
4) Spätreaktionen (Arachnoiditis spinalis)

Während die meningealen Symptome (Häufigkeitsangaben über diese Nebenerscheinung in der Literatur schwanken zwischen 14 % und 25 %) (33,42,52,71) zumeist harmloser Natur sind, erscheinen die cerebralen und spinalen Neben-

wirkungen weitaus schwerwiegender. Myoklonien treten bei bis zu einem Fünftel der Patienten auf (3,8,33,42,52, 71). Mehrfach wird von generalisierten Krampfanfällen berichtet, die so heftig waren,daß sie zu Schenkelhals-, Becken- und Wirbelfrakturen führten (33,38,50,52) und teilweise sogar tödlich verliefen (33,50). Aufgrund dieser erheblichen Komplikationen und nach dem Bekanntwerden von Spätschäden in Form von Arachnoiditis spinalis (7,39, 55,56,57,85,86) mußte das Conray^{R} (Iothalamat) zwangsläufig weiterentwickelt werden. Es wurde durch sein Dimerisationsprodukt, das Iocarmat (Dimer X^{R}) (s. Fig. 1) ersetzt.

3.4.3 Dimer X^{R} (Iocarmat)

Auf der Suche nach einem wasserlöslichen und damit resorbierbaren Kontrastmittel zur lumbalen Myelographie, das mit den guten Eigenschaften von Conray^{R} (Iothalamat) hinsichtlich des Röntgenkontrastes und der gewünschten mittellangen Resorptionsdauer ausgestattet sein sollte, das aber nicht die im vorigen Kapitel aufgeführten Nebenwirkungen auslösen sollte, entwickelten im Jahre 1968 Gonsette und André-Balisaux das schon von Hayes et al. 1966 (45) erwähnte Iocarmat (Dimer X^{R})*.
Bei diesem handelt es sich um ein Methylglucaminsalz der Iocarminsäure. Die Substanz entstand durch Dimerisierung des Iothalamats (Conray^{R}) (s. Fig. 1; chemische Zusammensetzung und Eigenschaften des Mittels sind Tab.1 zu entnehmen).

---

* Hersteller Byk-Gulden, Konstanz

Die Ablösung des Iothalamats durch sein Dimer, das Iocarmat, ist praktisch in den Jahren bis 1972 vollzogen worden (6,33,39,42,52,65).

3.4.3.1 Pharmakokinetik

Das wasserlösliche Dimer X^{R} (Iocarmat) wird aus dem Liquorraum vollständig resorbiert und innerhalb von vier Tagen in chemisch unveränderter Form zu mehr als 90 % über die Nieren eliminiert, während der Rest über die Leber ausgeschieden wird (15,16).
Die Schilddrüse speichert ca. 1 % der verabreichten Jodmenge. Es ist daher mit einer Beeinflussung des Radiojodtestes etwa sechs Wochen lang zu rechnen (15,16).

3.4.3.2 Neurotoxicität

Tierexperimentelle Untersuchungen von Gonsette (33) und Baumgartner et al. (12) ergaben, das Dimer X^{R} (Iocarmat) im Vergleich zu der bisher gebräuchlichen Substanz, dem Conray^{R} (Iothalamat), eine um fast die Hälfte verringerte Neurotoxicität besitzt. Tabelle 2 und 3 (nach Baumgartner et al.) zeigen LD50 von Iocarmat, Iothalamat und Monojodmethansulfonat nach intravenöser bzw. intracerebraler Injektion der Kontrastmittel an Mäusen.

3.4.3.3 Epileptogene Wirkung

Nach pericerebraler Injektion der Kontrastmittel Monojodmethansulfonat (Kontrast U^{R}), Iothalamat (Conray^{R}) und Iocarmat (Dimer X^{R}) an Meerschweinchen (Gonsette 1971) stellte sich heraus, daß die epileptogene Wirkung des Iocarmat um ein Vielfaches geringer ist als die der anderen beiden Substanzen. Bei der für die lumbale Myelographie üblichen Konzentration der drei Kontrastmittel verursacht das Iocarmat keine EEG-Veränderungen, während die Applikation von Iothalamat und in besonders ausgeprägter Weise diejenige von Na-Monomethan-Sulfat deutliche epileptische Potentiale hervorruft (33). Bei höherer Dosierung jedoch ist die epileptogene Wirkung aller drei Substanzen, also auch die des Iocarmat (Dimer-X), beträchtlich (33).

3.4.3.4 Bildqualität und Röntgenbefunde

Die bei Conray^{R} (Iothalamat)-Myelogrammen bezeugte gute Bildqualität wird von den Dimer X^{R} (Iocarmat)-Aufnahmen sogar noch übertroffen. Die leichte Mischbarkeit mit dem Liquor und die geringe Viskosität des Mittels ermöglichen ein leichtes Eindringen in die Wurzeltaschen, die sich hierdurch sehr gut darstellen lassen (28,34,65, 66).

Läßt sich eine Wurzeltasche röntgenologisch nicht darstellen, so liegt höchstwahrscheinlich ein weit lateral

gelegener Prolaps vor. Eine Einengung der Kontrastmittelsäule weist auf größere Protusionen oder Sequester hin, während ein völliger Abbruch derselben auf einen medialen Bandscheibensequester (Totalprolaps) hindeutet (66,95).

3.4.3.5 Komplikationen und Nebenwirkungen nach Myelographie mit Dimer X^{R}(Iocarmat)

Die nach der Myelographie mit Conray^{R} festgestellten Komplikationen und Nebenwirkungen (vgl. S. 9) treten auch nach Verwendung von Dimer X^{R} auf. Sie lassen sich wie folgt charakterisieren (2,12,19,21,43,47,52,110):

3.4.3.5.1 Cerebrale Symptomatik

Epileptiforme Krampfanfälle sind die gravierendsten Komplikationen, die nach der Dimer X (Iocarmat)-Myelographie auftreten können. Sie sind besonders tückisch, weil sie in manchen Fällen, bedingt durch die ausgesprochene Heftigkeit der Krämpfe (also ähnlich wie nach der Conray (Iothalamat)-Myelographie, vgl. S. 10), zu Frakturen des Schenkelhalses bzw. der Wirbelkörper führen (50,69, 70,90,110). In den USA sind im Anschluß an die Dimer X-Myelographie zwei Zwischenfälle mit letalem Ausgang beobachtet worden (14,19). In der Bundesrepublik ist ein Todesfall im Rahmen eines anaphylaktischen Schocks nach einer Dimer X-Myelographie bekannt geworden (zit. nach 19) (Tabelle 4 gibt Auskunft über die Häufigkeit cerebraler Krampfanfälle aufgrund bisheriger Veröffentli-

chungen. In Tabelle 5 sind Frakturen, die im Anschluß an die Myelographie mit Dimer X^R auftraten, aufgeführt).

3.4.3.5.2 Spinalradikuläre Symptomatik

Komplette Conus-Cauda-Syndrome, Myoklonien sowie schwere tonische Krämpfe der unteren Extremitäten sind den ernsten Komplikationen zuzurechnen, die nach der Iocarmat-Myelographie registriert werden. Verstärkung präexistenter, radikulärer Schmerzen kann hingegen noch als unspezifische Reaktion bezeichnet werden (Tabelle 6 zeigt die Häufigkeit spinalradikulärer Symptomatik, in Tabelle 7 sind die bisher in der Literatur registrierten kompletten Conus-Cauda-Syndrome aufgeführt).

3.4.3.5.3 Meningeale Symptomatik

Am häufigsten treten Kopfschmerzen nach der Dimer X^R-Myelographie auf, wobei die Angaben zwischen 5 % und 77 % schwanken, während sonstige meningeale Reizerscheinungen bei 0-33 % der Patienten beobachtet werden (Tabelle 8).

3.4.3.5.4 Spätreaktionen(Arachnoiditis spinalis)

Folgende radiologische Kriterien lassen auf Arachnoiditis

spinalis schließen: schlechte Kontrastmittelfüllung der Wurzeltaschen, Beeinträchtigung der Darstellung des korrelierenden Nervs in diesem Bereich sowie die Einengung der Kontrastmittelsäule (7,39,43,51,55,56).
Klinisch ist ein stummer Verlauf des Prozeßes möglich, jedoch können auch schwerste Lumbo- oder Ischialgien im Rahmen dieser Erkrankung auftreten (43,51).

Arachnoiditis spinalis wird besonders bei Patienten mit erhöhtem Liquoreiweiß beobachtet. Ebenso begünstigt eine nach der Myelographie durchgeführte Operation das Auftreten dieser Komplikation (7,39,51,55,56). Als weitere Ursache derartiger leptomeningealer Veränderungen kommt auch die Hyperosmolarität des Kontrastmittels in Frage, allerdings nur, wenn ein substanzspezifischer Faktor zusätzlich einen toxischen Effekt auf die Hirnhäute ausübt. Tierexperimentelle Untersuchungen (Haughton et al. 1977) ergaben nämlich, daß nach intrathekaler Injektion hyperosmolarer Kochsalzlösungen keinerlei Anzeichen einer Arachnoiditis bei Affen sichtbar wurden. Die Applikation von Dimer X^R (Iocarmat) hingegen führte zu leptomeningealen Veränderungen (44).

Mit arachnoiditischen Veränderungen haben sich auch Irstam (51,55,56,57) und Ahlgren (7) befaßt: Fig. 2 bzw. 3 zeigen Irstams Untersuchungsergebnisse im Vergleich mit jenen Ahlgrens unter Angabe der prozentualen Häufigkeit einer Arachnoiditis spinalis bei sowohl operierten als auch nichtoperierten Patienten (nach Irstam 1974) (51). Die von Ahlgren festgestellte hohe Incidenz leptomenginealer Veränderungen wird von Irstam nicht bestätigt. Irstam erklärt diesen auffälligen Unterschied in

den Ergebnissen auch damit, daß er selbst eine Dimer X^{R}-Dosis von 5 ml nie überschritt, während Ahlgren regelmäßig eine höhere Kontrastmittelmenge verwendete (51). Untersuchungsergebnisse von Hammer 1978 bestätigen ebensowenig die von Ahlgren festgestellte hohe Anzahl arachnoiditischer Veränderungen (43). Zwar weisen Gonsette und André-Balisaux 1973 (33) in einer tierexperimentellen Untersuchung auch noch auf Gewebeveränderungen hin, doch verglichen mit Conray^{R} (Iothalamat) ist die durch Dimer X^{R} (Iocarmat) verursachte Gewebetoxicität erheblich weniger ausgeprägt (Tabelle 9).

3.4.4 Amipaque^{R} (Metrizamid)

Seit einigen Jahren wird in Deutschland das erstmals 1969 von Almén (9) erwähnte wasserlösliche Kontrastmittel Metrizamid (Amipaque^{R}) für die Myelographie verwendet. Chemisch stellt das Mittel eine trijodierte, nicht ionisierte Substanz dar (101).
Ein wesentlicher Vorzug, den das Metrizamid dem Dimer X^{R} (Iocarmat) gegenüber besitzt, besteht darin, daß es eine geringere Neurotoxicität aufweist und infolgedessen auch im thorakalen und im cervikalen Bereich des Spinalkanals anwendbar ist (36,58,101).
Tierexperimentelle Untersuchungen (Gonsette 1973) ergaben weiter, daß Metrizamid verglichen mit Dimer X^{R}(Iocarmat) eine geringere epileptogene Wirkung besitzt (32) (Tabelle 10 zeigt die epileptogene Wirkung von Metrizamid, Iocarmat, und Iothalamat nach pericerebraler Injektion der Kontrastmittel an Meerschweinchen; nach Gonsette

1973).
Die ersten klinischen Erfahrungen mit Metrizamid waren überwiegend positiv, denn die Anzahl schwerer Nebenwirkungen in Form epileptiformer Anfälle war zunächst sehr gering (13,22,23,35,93,99,100). Später jedoch haben Untersuchungen wiederum gezeigt, daß Metrizamid ähnlich wie Dimer X^R - wenn auch weniger häufig - ebenfalls schwere Komplikationen (generalisierte Krampfanfälle, Aphasien, Bewußtseinsstörungen) hervorrufen kann (13,83, 114). Gemäß Picars et al. 1979 (83) traten bei 2,3 % der Fälle Komplikationen auf, während Nyegaard 17 epileptiforme Anfälle unter 40 000 Patienten registrierte (zit. n. 83).
Nebenwirkungen leichterer Art, wie meningeale Reizerscheinungen, treten nach der Myelographie mit Metrizamid etwa gleich häufig auf wie bei der Verwendung von Dimer X^R (13,46,47,48,54,58,101).

4 EIGENE UNTERSUCHUNGEN

Als Ausgangspunkt diente eine Untersuchung von Cécile et al. (21), in der die Verfasser eine Reduzierung der Nebenwirkungen nach der Myelographie mit Dimer X^R (Iocarmat) immer dann beobachteten, wenn statt der traditionell angewandten halbsitzenden Position der Patienten eine flache Lagerung bevorzugt wurde (Tabelle 11).

4.1 Patienten und Methodik

Um die Abhängigkeit möglicher Nebenwirkungen von der jeweiligen Art der Lagerung der Patienten zu ermitteln, wurden an der Neurologischen Und Neurochirurgischen Klinik der Universität Würzburg zwei Vergleichsgruppen zu je 46 Patienten gebildet. In Anlehnung an die Empfehlungen von Cécile et al. (21) wurde bei der einen Patientengruppe nach der Myelographie eine 24stündige Flachlagerung vorgenommen und bei der anderen - wie allgemein üblich - eine zunächst sechsstündige halbsitzende Position (bei einer Oberkörperneigung von 30°-40°) eingehalten, an die sich dann noch (wie nach einer diagnostischen Lumbalpunktion) eine etwa 20 Stunden währende flache Lagerung anschloß. Letzteres diente dazu, meningeale Reizerscheinungen (infolge Liquorverlust durch Stichlochdrainage) möglichst niedrig zu halten.
Untersucht wurden Patienten, die alle mit der Verdachtsdiagnose eines Bandscheibenprolapses in zwei neurochirurgische und vier neurologische Stationen eingewiesen wor-

den waren. In den beiden Lagerungsgruppen stammten jeweils 20 Patienten aus der neurologischen und weitere 26 Patienten aus der neurochirurgischen Abteilung (insgesamt also 46 Patienten pro Gruppe).
Bei den Merkmalen Alter und Geschlecht (Tabelle 12), aber auch bezüglich Einweisungsdiagnose und Einzugsgebiet konnte zum Zwecke der Vergleichbarkeit eine weitgehend einheitliche Struktur der beiden Gruppen erzielt werden.
Die fortlaufenden Untersuchungen an beiden Gruppen erstreckten sich über einen Zeitraum von 13 Monaten. Auch für das Ermitteln und Festhalten der Befragungsergebnisse wurde jeweils das gleiche Verfahren angewandt: Mit Hilfe eines standardisierten Fragebogens (mit Fragen zu Art, Beginn und Dauer möglicher Beschwerden) wurde das Interview mit den Patienten jeweils am darauffolgenden Tag nach der Myelographie durchgeführt. Um auch Verlauf und Dauer der angegebenen Symptomatik dokumentieren zu können, wurden die Patienten mehrmals aufgesucht.
Die ursprünglich geplante Zahl von 150 Patienten je Lagerungsgruppe mußte reduziert werden, da das Auftreten schwerer Komplikationen zu einer vorzeitigen Einstellung des Versuches mit flachgelagerten Patienten zwang (In halbsitzender Position konnten jedoch noch weitere 83 Patienten untersucht werden, was eines zusätzlichen Untersuchungsergebnisses wegen erwähnenswert ist; vgl. S.38).

4.2 Untersuchungstechnik

Die lumbosacrale Myelographie mit Dimer X^{R} (Iocarmat)

wird ohne Prämedikation am nüchternen Patienten durchgeführt. Die Lumbalpunktion erfolgt in der Regel zwischen dem 2. und dem 3. Lendenwirbel. Zunächst werden 5 ml Dimer X^R mit Liquor im Verhältnis 5:4 verdünnt (Diese Verdünnung des Kontrastmittels senkt die Osmolarität von 1040 auf 570 mosmol/l; Tabelle 1). Nur in Ausnahmefällen (bei Vorliegen eines Megacauda) werden bis zu 7,5 ml Dimer X^R instilliert. Die Injektionszeit des Liquor-Kontrastmittel-Gemisches beträgt etwa 30 Sekunden. Anschließend wird der Röntgentisch um 30° fußtief gekippt und es werden Aufnahmen in Bauch-, Seiten- und Schräglage angefertigt.

4.3 Statistisches Prüfmaß

Die Untersuchungsergebnisse wurden statistisch mit Hilfe der Vierfeldertafel mit dem X^2-Test (Chi-Quadrat-Test) überprüft, um eventuelle signifikante Unterschiede der auftretenden Nebenwirkungen zwischen den beiden Patientengruppen herausfinden zu können.
Als Beispiel dieses Verfahrens soll aus der vorliegenden Studie das Auftreten schwerer Komplikationen in Form von generalisierten Krampfanfällen dienen:

	Krampfanf.	kein Krampfanf.	Σ
liegende Pat.	5 (a)	41 (b)	46 (n_1)
halbsitz.Pat.	0 (c)	46 (d)	46 (n_2)
Σ	5 (r)	87 (s)	92 (n)

Nach dem Prüfmaß für X^2:

$$\frac{(ad-bc)^2 n}{rsn_1 n_2}$$

ergibt sich, daß der Unterschied zwischen den beiden Lagerungsgruppen mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % signifikant ist.

5 ERGEBNISSE DER UNTERSUCHUNGEN

5.1 Cerebrale Symptomatik nach Dimer X^{R} -Myelographie

In der Gruppe der flachgelagerten Patienten trat eine signifikante Häufung ($p < 0,05$) schwerer Komplikationen in Form generalisierter Krampfanfälle auf; denn bei nicht weniger als fünf (11 %) Patienten dieser Gruppe kam es 6-10 Stunden nach der Myelographie zu epileptiformen Anfällen vom Typ des Grand mal mit zum Teil schweren tonisch-klonischen Krämpfen. Drei der fünf Patienten befanden sich im Anschluß an diese Anfälle in einer Art Dämmerzustand, der 8-14 Stunden lang vorhielt. Die beiden anderen Patienten waren 8 bzw. 10 Stunden lang völlig desorientiert. Bei jedem der fünf Patienten bestand für die Zeit des Anfalles und für die nachfolgenden Stunden bis zur totalen Reorientierung eine Amnesie. Danach war das Verhalten der Patienten wieder vollkommen unauffällig. Residuen, wie Gedächtnisstörungen oder Aphasien, wurden nicht beobachtet.
Einer der fünf Patienten stand allerdings unter einer Dauermedikation mit dem tricyklischen Antidepressivum Clomipramin (Anafranil^{R}), welches bekanntlich die Krampfschwelle herabsetzt. Eine derartige Medikation lag bei den anderen vier Patienten nicht vor.

Im Gegensatz zu diesen negativen Erfahrungen, die mit der flachen Lagerung der Patienten gemacht wurde, ließ sich bei den 46 untersuchten Patienten in halbsitzender Position zwar kein einziger generalisierter Krampfanfall beobachten (Fig. 4, Tabelle 13), man vergleiche hierzu

aber auch die auf S.37 erläuterten Ergebnisse aus den zusätzlichen Untersuchungen.

5.2 Spinalradikuläre Symptomatik

Ein komplettes Conus-Cauda-Syndrom (schlaffe Lähmung der unteren Extremitäten, spinale Automatismen in Form von Spasmen und Myoklonien, "Reithosen"-Anaesthesie, Störungen der Blasen- und Mastdarmfunktion sowie der Potentia coeundi) (19,84) kam in der vorliegenden Untersuchung nicht vor; als Einzelsymptom hingegen wurden Myoklonien bei fünf (11 %) der flach gelagerten und bei drei (3,5 %) der halbsitzenden Patienten registriert. Dieser Unterschied erwies sich als nicht statistisch signifikant ($p > 0,05$). Der Myoklonus wurde von den Patienten als äußerst unangenehm und schmerzhaft empfunden. Die Symptomatik war immer therapiebedürftig und hielt unterschiedlich lange an. Während bei sechs Patienten die Myoklonien bereits nach einmaliger Verabreichung von Diazepam wieder abklangen, geschah dies in zwei Fällen, trotz intermittierender Therapie mit dem gleichen Mittel, erst nach einem Zeitraum von ca. 15 Stunden.

Nebenwirkungen in Form von Paraesthesien, Verstärkung schon bestehender Wurzelschmerzen und geringfügiger tonischer Beinkrämpfe waren hingegen ausschließlich leichter Natur. Die Symptome verschwanden in den allermeisten Fällen spätestens dann von selbst, wenn die Patienten wieder aufstehen durften. Aus der hier beschriebenen Symptomatik ergeben sich ebenfalls keinerlei augenfällige

Unterschiede zwischen den Patientengruppen (Zur Häufigkeit spinalradikulärer Symptome vergleiche Fig. 4 und Tabelle 13).

5.3 Meningeale Reizerscheinungen und postpunktionelle Beschwerden

Am häufigsten wurde nach Dimer X^R-Myelographie über lästigen Haubenkopfschmerz von dumpf-bohrendem Charakter geklagt. Gelegentlich traten diese Beschwerden gleichzeitig mit Nacken - und/oder Schulterschmerzen auf. Die Symptomatik setzte im allgemeinen 3-10 Stunden nach der myelographischen Untersuchung ein; auffällig hierbei war, ähnlich wie bei den Myoklonien, die relativ lange Dauer der Beschwerden. Die Kopfschmerzen hielten nämlich oft über mehrere Tage hinweg an; fünf Patienten (zwei flach gelagerte und drei halbsitzende) klagten sogar zwei Wochen lang über dieses Symptom.
Kopfschmerzen hatten insgesamt 20 der halbsitzend gelagerten Patienten (43 %). Unter den Patienten hingegen, die nach der Myelographie flach gelagert worden waren, stellten sich Kopfschmerzen seltener ein. Lediglich zwölf Patienten (26 %) klagten hierüber. Statistisch signifikant erweist sich dieser Unterschied zwischen den beiden Gruppen jedoch nicht ($p > 0,05$) (In Tabelle 13 und Fig.5 sind die Ergebnisse graphisch und tabellarisch im Vergleich zu den übrigen Nebenwirkungen dargestellt). Sieht man von eienr leichten Häufung der Kopfschmerzen unter den Männern im Alter zwischen 40 und 80 Jahren in der Gruppe der halbsitzend gelagerten Patienten ab, so ist

kein wesentlicher Unterschied zwischen den Geschlechtern festzustellen.

Ähnlich verhält es sich bei den weiteren meningealen Symptomen (Meningismus, Übelkeit und Erbrechen), wo ebenfalls kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen auftrat (Tabelle 13, Fig. 5).
Trat Meningismus auf - und das war in beiden Untersuchungsgruppen je zweimal der Fall - so ging er stets mit einer leichten Temperaturerhöhung einher (bis maximal 38,1 °C). Die meningitische Symptomatik war in allen vier Fällen durchaus harmlos, da sie innerhalb von zwei Tagen restlos abklang bei gleichzeitiger Normalisierung der Körpertemperatur.

Weitere Symptome leichterer Art, wie Übelkeit und Erbrechen, verschwanden bereits nach kurzer Dauer wieder von selbst. Über derlei Beschwerden klagten fünf Patienten der Gruppe eins (flache Lagerung) und sieben Patienten der Gruppe zwei (halbsitzende Position) (Tabelle 13; Fig. 5).

Beschwerden vegetativer Natur in Form von kurzfristig auftretendem leichten Schwindel wiesen fünf Patienten der Gruppe eins und drei Patienten der Gruppe zwei auf.

Faßt man die hier geschilderten Beobachtungen zusammen, so lassen sich nur bei den Kopfschmerzen geringfügige Abweichungen zwischen den beiden Untersuchungsgruppen feststellen, die scheinbar zwar einerseits zugunsten einer flachen Lagerung sprechen, andererseits aber keineswegs die bei dieser Position auftretenden schweren

Komplikationen aufwiegen (vgl. S. 22). Ebensowenig läßt sich aus den Erfahrungen mit den übrigen Nebenwirkungen nach der Dimer X^R-Myelographie eine Flachlagerung der Patienten befürworten.

6 KRAMPFANAMNESE

Um herauszufinden, ob Patienten, die im Anschluß an die Dimer X^R-Myelographie einen epileptiformen Krampfanfall erlitten, bereits früher einmal unter derartigen Beschwerden zu leiden hatten oder ob solche Anfälle vielleicht in der Familie aufgetreten waren, wurden den betreffenden Patienten standardisierte Fragebögen mit der Bitte um Stellungnahme zugeschickt.

Nach Auswertung dieser Fragebögen ergab sich, daß bei allen betroffenen Patienten die Anamnese hinsichtlich der Krampfleiden leer war. Lediglich einmal wurde - es handelte sich um eine 50jährige Patientin - eine Neigung zu Fieberkrämpfen während der Kindheit angegeben.

7 DISKUSSION DER ERGEBNISSE

7.1 Cerebrale Symptomatik

Das Auftreten cerebraler Krampfanfälle gehört, wie bereits beschrieben, zu den schwersten Komplikationen nach einer Myelographie mit Dimer X^R (Iocarmat). Diese epileptiformen Anfälle können so stürmisch verlaufen, daß sie Schenkelhals- und Wirbelfrakturen verursachen (Tabelle 4 und 5). Auch Todesfälle sind im Rahmen dieser Symptomatik bekannt geworden (14,19). Besonders kritisch sind die generalisierten Anfälle auch deswegen, weil sie sich in manchen Fällen nicht durch Diazepam kupieren lassen, so daß auf eine aktive Curarisierung zurückgegriffen werden muß (50,68).

Aufgrund der in der vorliegenden Untersuchung erzielten Ergebnisse ließ sich das von Cécile et al. (21) beobachtete Ausbleiben generalisierter Krampfanfälle nicht bestätigen. Die Autoren registrierten nämlich weder unter ihren sitzend gelagerten (n=140) noch unter ihren flach gelagerten Patienten (n=165) einen derartigen Zwischenfall. In der vorliegenden Untersuchung war zwar unter den halbsitzenden Patienten auch kein Fall von epileptiformen Anfällen zu konstatieren, doch gab es unter den 46 flach gelagerten Patienten nicht weniger als fünf Krampfanfälle, was, wie bereits ausgeführt, zum vorzeitigen Abbruch weiterer Untersuchungen in dieser Ruheposition führte.

Hindmarsh (48) und Irstam (58) haben auf mögliche Wech-

selwirkungen zwischen Medikamenten und myelographischen Kontrastmitteln hingewiesen.
Irstam (58) beobachtete in einer retrospektiven Studie an 152 Patienten, die mit Conray^{R} (Iothalamat), und an 100 Patienten, die mit Dimer X^{R} (Iocarmat) myelographiert worden waren, eine deutliche Zunahme epileptiformer Krampfanfälle bei Patienten, die Phenothiazine, MAO-Hemmer, tricyklische Antidepressiva oder Antihistaminika eingenommen hatten.
Ebenso wies Hindmarsh (48) auf eine Wechselwirkung zwischen Phenothiazinen und Metrizamiden hin, nachdem er bei einem Patienten, der unter einer Phenothiazid-Dauermedikation stand, einen Grand-mal-Anfall beobachtet hatte.
Auch in der vorliegenden Untersuchung wurde eine ähnlich gelagerte Situation registriert, als bei einem unter der Medikation des tricyklischen Antidepressivums Clomipramin (Anafranil^{R}) stehenden Patienten ein generalisierter Krampfanfall auftrat.
Es gibt aber auch noch andere Faktoren, die die Krampfschwelle herabzusetzen vermögen; zu diesen zählen genuine Epilepsie, schwerer Alkoholismus und allgemeine Gewebehypoxie infolge gravierender Arteriosklerose, die deshalb als relative Kontraindikationen einer Myelographie angesehen werden müssen (58,69,70).
Laasonen et al. (69,70) beobachteten zudem eine auffallende Häufung epileptiformer Krampfanfälle bei Patienten mit Mißbildungen im thorakalen Bereich der Wirbelsäule (In allen Fällen handelte es sich dabei um eine tuberkulöse Gibbusbildung). Die durch die spezifische Spondylitis verursachte spitzwinkelige Knickung des Spinalkanals führt zu einem verlangsamten Durchfluß des Kontrastmit-

tels und bewirkt dadurch einen verlängerten Kontakt der neurotoxisch wirkenden Substanz (s. S.32) mit den Rückenmarkshäuten. Die Autoren meinen, daß außerdem noch eine relative Hypoxie des Rückenmarksgewebes im Bereich der Gibbusbildung bei diesen Patienten vorhanden sei, die eine Erniedrigung der Krampfschwelle hervorrufen könne.
Erhebliche spinale Reizerscheinungen, wie sie nach Myelographie mit Dimer X^R auftraten, wurden auch nach Verwendung von Metrizamid (Amipaque^R) bei Patienten mit schweren Mißbildungen in Form von Kyphoskoliosen festgestellt (Vogelsang und Schmidt, 109).
Beim Entstehungsmechanismus cerebraler Komplikationen nach Myelographie mit Dimer X^R spielt die Erniedrigung der Krampfschwelle sicher eine wesentliche Rolle. Es wäre aber unzulässig, alle bisher registrierten cerebralen Krampfanfälle allein auf diesen Faktor zurückführen zu wollen; denn mit einer einzigen Ausnahme (s.o.) erhielt keiner der eigens untersuchten Patienten ein die Krampfschwelle herabsetzendes Medikament. Auch andere relative Kontraindikationen lagen nicht vor (vgl. Krampfanamnese S. 27). Bestätigt werden die hier gemachten Ausführungen von Gottesleben u. Selle (34), Hindmarsh (47) und Irstam (51,53), die gleichfalls feststellten, daß generalisierte Krampfanfälle nach der Dimer X^R-Myelographie auch bei Patienten auftreten können, deren Anamnese auf keinerlei frühere Anfallsleiden schließen läßt.

Cécile et al. (21) bemerkten bei liegenden Patienten weniger Nebenwirkungen als bei jenen mit erhöhtem Oberkörper. Sie führen die geringere Zahl einerseits auf eine durch die flache Lagerung bedingte Vergrößerung der Resorptionsfläche zurück, andererseits schreiben

sie sie der ebenfalls durch diese Position bewirkten stärkeren Verdünnung des Kontrastmittels durch Liquor zu. Die Autoren fanden durch stündliche Röntgenaufnahmen an 20 Patienten (d. h. an jeweils 10 Patienten aus jeder Lagerungsgruppe) heraus, daß die Resorptionszeit der halbsitzenden Patienten zwischen 2,30 und 10,30 Stunden betrug, während jene der liegenden Patienten zwischen 2,00 und 3,00 Stunden schwankte, d. h. also, kürzer war. Speck et al. (104) wiesen jedoch experimentell nach, daß sich lediglich die Latenzzeit bis zum tatsächlichen Einsetzen der Resorption durch eine flache Lagerung verringern läßt. Die eigentliche Resorption des Kontrastmittels beginnt nämlich erst, wie sie nachwiesen, nach einer Verzögerung von 10 bis 45 Minuten. Allein dieser Zeitraum läßt sich durch die flache Lagerung verkürzen, der anschließende Resorptionsvorgang ist hingegen von der Position der Patienten unabhängig. Die Dauer der Resorption ist aber auch sehr großen individuellen Schwankungen unterworfen. Speck et al. (104) vermerkten eine mittlere Halbwertzeit von vier Stunden; nach 12 Stunden war das Kontrastmittel größtenteils aus dem Subarachnoidalraum verschwunden.

Die flache Lagerung verkürzt zwar einerseits, wie eben dargestellt, die Latenzzeit bis zum Einsetzen der Resorption etwas, sie verursacht aber andererseits leider auch ein Aufsteigen des Kontrastmittels innerhalb des Spinalkanals. Brabrand et al. (15,16) haben die Verteilung des Kontrastmittels innerhalb des Rückenmarkkanals dokumentieren können, indem sie 12 Patienten mit radioaktiv markiertem Jod (J^{131})-Dimer X^R untersuchten und unmittelbar nach der Myelographie Myeloszintigramme anfertigten.

Neun Patienten wurden dabei in halbsitzender Position untersucht. Dabei ergab sich eine Verteilung des Kontrastmittels ausschließlich im lumbalen Bereich des Spinalkanals. Wurde jedoch eine flache Lagerung erlaubt, so stieg das Mittel mit kontinuierlicher Aktivitätsverdünnung bis in den Ventrikelbereich hinaus (s. Tabelle 14, nach Brabrand).

Bestätigt werden diese Ergebnisse durch eine Reihe anderer Untersuchungen, bei welchen eine deutliche Zunahme der Komplikationen immer dann vorkam, wenn das Dimer X^R in die Höhe des Conus medullaris oder noch weiter nach kranial gebracht wurde. Dabei fiel auf, daß dieses Hochschaukeln des Kontrastmittels nicht allein durch eine zu große Dosis oder durch Hustenstöße bewirkt wurde, sondern auch in manchen Fällen auf vorzeitige Flachlagerung zurückzuführen war (6,33,34,50,90,91,110).

Daß Dimer X^R eine neurotoxische Wirkung auf die Meningen ausübt, ist nicht nur klinisch, sondern auch tierexperimentell u. a. von Baumgartner (12) und Gonsette (33) gezeigt worden (s. hierzu Tabelle 2,3,9,10,15). Auch Oftedahl u. Kayed (78) registrierten einen deutlichen epileptogenen Effekt des Dimer X^R nach cortikaler Applikation des Mittels. Eine direkte toxische Wirkung von Dimer X^R auf das ZNS ist außerdem durch Tierversuche von Eldevik (27) bestätigt worden.

Ebenfalls als Zeichen der Irritation des Kontrastmittels auf die graue Rückenmarkssubstanz sind spontane Aktionspotentiale anzusehen, wie sie Hammer u. Scherrer (42) bei sieben von zwölf mit Dimer X^R myelographierten Pa-

tienten im EMG (abgeleitet am M. gastrocnemius)feststellten.

Es ließe sich somit aus den hier angestellten Beobachtungen schließen, daß das bei eigenen Untersuchungen häufig festgestellte Auftreten cerebraler Krampfanfälle (flachgelagerter Patienten) durchaus damit zu erklären ist, daß durch Flachlagerung das nachweislich neurotoxisch wirkende Dimer X^R (Iocarmat) mit höher gelegenen Bereichen des ZNS in Berührung gekommen ist.

Neben der Lagerung der Patienten scheint auch die verwendete Kontrastmitteldosis und -konzentration eine entscheidende Rolle hinsichtlich der Häufigkeit postmyelographischer Nebenwirkungen zu spielen. Von Ausnahmefällen (Megacauda) abgesehen, sollte die Menge des Dimer X^R nie 5 ml übersteigen (33,34,39,50,51,52,64,90).
Gottesleben u. Selle (34) registrierten zwei Zwischenfälle mit generalisierten Krämpfen nach Verwendung eienr Dimer X^R-Dosis von 7,5 bzw. 10 ml. Auch Kühner et al. (64) beschrieben schwerste Komplikationen in Form kompletter Caudasyndrome bei fünf Patienten, die jeweils 10 ml Dimer X^R erhalten hatten und bei welchen darüberhinaus die Kontrastmittelsäule im Spinalkanal über den lumbalen Bereich hinweg aufgesteigen war.
Von 16 Patienten, die spinale oder cerebrale Anfälle erlitten, hatten 13 vorher eine Kontrastmittelmange von über 5 ml erhalten, was Walker et al. in ihrer Untersuchung als einen wichtigen Hinweis auf eine gesteigerte Komplikationshäufigkeit bei Erhöhung der Kontrastmitteldosis interpretierten (110).
Weigert et al. (111) notierten ebenfalls ein komplettes

Conus-Cauda-Syndrom nach einer Dimer X^R -Myelographie bei einer Dosis von 10 ml. Zwei der vier Patienten in Untersuchungen von Perrigot (82), bei denen schwere Komplikationen in Form von akuten Cauda-Syndromen auftraten, haben ebenfalls diese Menge des Kontrastmittels bekommen. Die anderen beiden Patienten hingegen erhielten lediglich die empfohlene Dosis von 5 ml.
Nach Erhöhung der Kontrastmittelmenge von 5 auf 7,5 ml beobachtete auch Reinhard (90) innerhalb von 14 Monaten eine Häufung schwerer Zwischenfälle (3 Caudasyndrome, 8 Grand-mal-Anfälle, 1 toxische Reaktion). Ähnliche Erfahrungen machten ebenfalls Prange u. Poser (87) mit drei Patienten, bei denen im Anschluß an die Myelographie mit 6-7,5 ml Dimer X^R epileptiforme Anfälle auftraten.
Eine Abhängigkeit spinaler Nebenwirkungen von der Höhe der Kontrastmittelsäule im Spinalkanal sowie von der Konzentration von Dimer X^R hat auch Ahlgren (5,6) beschrieben.

Tierexperimentelle Untersuchungen von Oftedahl u. Kayed (78) bestätigen, daß ein Zusammenhang zwischen abgeleiteten Krampfpotentialen im EEG nach subarachnoidaler Injektion von Dimer X^R und der Konzentration dieser Substanz besteht. Auch Gonsette fand experimentell heraus, daß die Neurotoxicität von Dimer X^R stark dosisabhängig ist und daß bei hoher Dosierung des Kontrastmittels auch die epileptogene Wirkung erheblich zunimmt (33).
Dennoch wäre es nicht angebracht, den Entstehungsmechanismus schwerer Nebenwirkungen allein mit der Erhöhung der Kontrastmittelmenge oder -konzentration erklären zu wollen, da einerseits die in der eigenen Untersuchung verwendete Kontrastmittelmenge in der Regel nur 5 ml

betrug und andererseits mehrere Autoren (1,6,26,47) selbst höhere Dimer X^R -Dosen gefahrlos applizierten.
Eine Aussage darüber, ob ein Kontrastmittel epileptogen wirkt, d. h. cerebrale Affektionen (in Form abgeleiteter Krampfpotentiale) auslöst, läßt sich mit Hilfe einer elektroencephalographischen Untersuchung vor und nach der Durchführung einer Myelographie machen (Gonsette (33; Gottesleben u. Selle, 34; Hindmarsh, 47; Irstam, 53).

So registrierte Irstam (53) nach Verwendung von Dimer X^R EEG-Veränderungen an sechs von insgesamt 84 untersuchten Patienten. Bei vier dieser sechs Patienten war das vor der Myelographie angefertigte EEG unauffällig. Die gleichen Erfahrungen machte auch Hindmarsh (47) in vier von 34 Fällen. Bei vier weiteren seiner Patienten wurden bereits vorher nachweisbare EEG-Veränderungen durch die Myelographie noch zusätzlich verstärkt (Interessanterweise war bei den Patienten, die diese pathologischen EEG-Veränderungen aufwiesen, der postmyelographische Verlauf ohne jeglichen klinischen Befund).

Auch Gottesleben u. Selle (34) beobachteten an 53 Patienten leichte Veränderungen in Form bitemporaler oder generalisierter Thetawellen. Bei drei weiteren Patienten registrierten sie, ähnlich wie in den oben beschriebenen Untersuchungsreihen, eine Verstärkung bereits vorhandener diskreter EEG-Veränderungen.

Völlig gegensätzliche Erfahrungen machte allerdings Gonsette (33), der unter 75 Patienten nach lumbaler Myelographie mit Dimer X^R in keinem Fall irgendwelche patholo-

gischen EEG-Befunde konstatierte.
Der gleiche Autor hat auch EEG-Kontrollen im Anschluß an 120 Ventrikulographien sowie nach 15 thoraco-lumbalen und 45 suboccipitalen Dimer X^R-Myelographien durchgeführt (Die Kontrastmitteldosis betrug bei allen Patienten jeweils 5 ml). Bemerkenswert ist, daß hierbei einerseits weder unter den Ventrikulographien noch unter den thoraco-lumbalen Myelographien irgendein pathologischer Befund festgestellt werden konnte, während andererseits nach suboccipitaler Myelographie in fast allen Fällen krankhaft veränderte EEG abgeleitet wurden.

Mitverantwortlich für die Entstehung cerebraler Krampfanfälle und Myoklonien sind, wie Irstam (51) andeutet, möglicherweise eine oder mehrere im Hirnstamm bzw. spinal gelegene Triggerzonen, die nach Kontakt mit Dimer X^R(Iocarmat) solche Anfälle induzieren könnten. Für eine derartige Deutung spräche der bei vielen Untersuchungen festgestellte praktisch identische klinische Verlauf der Anfälle, wobei die erste Symptomatik (den cerebralen Anfällen gehen fast immer initiale Myoklonien voraus) gewöhnlich ca. drei Stunden nach der myelographischen Untersuchung beginnt, d. h. genau zu dem Zeitpunkt, in dem das noch nicht resorbierte Kontrastmittel den Hirnstamm passiert (51).
Auch Ergebnisse der eigenen Untersuchung bestätigen Irstams Beobachtung einer etwa dreistündigen Zeitspanne bis zum Auftreten erster klinischer Anzeichen eines großen cerebralen Krampfanfalles.
Möglicherweise lassen sich ebenso die von Gonsette (33) festgestellten pathologischen EEG-Veränderungen nach suboccipitaler Myelographie (s. oben) durch das Vorhan-

handsein einer Triggerzone gerade in diesem Bereich erklären.

Die Frage, warum es in manchen Untersuchungsreihen gehäuft zu cerebralen Krampfanfällen nach Dimer X^R-Myelographie kommt, ist vor allem deshalb schwer zu beantworten, weil sich Untersuchungsbedingungen und -technik zumeist kaum voneinander unterscheiden. Laut Gonsette (33 u. aus 51) kann möglicherweise die Häufigkeit nervaler Irritationsphänomene im Anschluß an eine Dimer X^R-Myelographie von Mal zu Mal, je nach Charge des Kontrastmittels, variieren, trotz stets gleichbleibenden Herstellungsverfahrens. Bereits kleinste Abweichungen in der chemischen Zusammensetzung des Kontrastmittels, aber auch das Vorhandensein geringfügiger zusätzlicher Fremdstoffe, wie etwa Pyrogene, könnten teilweise für unterschiedlich häufig auftretende Nebenwirkungen nach Verwendung von Dimer X^R verantwortlich sein.
Selbst unter völlig gleichen Voraussetzungen gab es in den von Irstam durchgeführten Untersuchungsreihen (51,52, 53,54) bei sämtlichen Nebenwirkungen Häufigkeitsschwankungen zwischen 28,3 % und 68 %.

Aus dem, was bisher gesagt wurde, ergibt sich, daß für das Zustandekommen schwerer Komplikationen nach der Dimer X^R-Myelographie prinzipiell mehrere Faktoren ursächlich in Frage kommen. So darf nicht die flache Lagerung der Patienten und das dadurch verursachte Hochsteigen des neurotoxisch wirkenden Kontrastmittels im Spinalkanal allein für das Auftreten von Komplikationen verantwortlich gemacht werden, denn schließlich haben mehrere Autoren bei strikt halbsitzend gelagerten Patienten ebenfalls

Zwischenfälle verzeichnet (33,34,87,90,106,110).
Eine ähnliche Beobachtung wurde auch bei den eigenen Untersuchungen gemacht: Nachdem eine Fortsetzung der Versuchsreihe mit flachgelagerten Patienten aus den angegebenen Gründen nicht mehr verantwortet werden konnte (vgl. S. 19 und 20), wurden in den folgenden Monaten noch 83 halbsitzend gelagerte Patienten untersucht (also insgesamt 129). Dabei wurde auch unter diesen Patienten ein cerebraler Krampfanfall registriert. Man muß folglich festhalten, daß bei flacher Position zwar weitaus häufiger epileptiforme Anfälle vorkommen, daß diese aber auch unter halbsitzenden Patienten nicht völlig auszuschließen sind; das heißt: Krampfanfälle werden nicht ausschließlich von einer speziellen Lagerung der Patienten ausgelöst, auch andere Faktoren spielen mit. Zu diesen zählt möglicherweise auch eine allergische Genese cerebraler Krampfanfälle nach der Dimer X^R-Myelographie. Laut Irstam treten solche allergischen Reaktionen in 0,3 % der Fälle auf (52). Bisher ist in der Bundesrepublik ein Todesfall aufgrund eines anaphylaktischen Schocks bekannt geworden (19).

In Anbetracht dieser vielfach recht unterschiedlichen und scheinbar widersprüchlichen Untersuchungsergebnisse muß wohl ein multifaktorieller Entstehungsmodus für das Zustandekommen spinalcerebraler Komplikationen nach der Myelographie mit Dimer X^R (Iocarmat) angenommen werden.

7.2 Spinalradikuläre Symptomatik

Conus-Cauda-Syndrome gehören den schweren Komplikationen

spinalen Ursprungs an, die nach der Myelographie mit Dimer X^{R} vorkommen. In der Literatur wird sowohl über komplette reversible und irreversible Syndrome als auch über Einzelsymptome berichtet (Die bisher veröffentlichten Abhandlungen über komplette Conus-Cauda-Syndrome sind in Tabelle 7 aufgeführt). In der Mehrzahl dieser Fälle waren die Symptome vorübergehender Art, lediglich Perrigot (82) und Reinhard (90) sowie Rittmayer (92) machten auf bleibende sensible und motorische Störungen der unteren Extremitäten aufmerksam.
Ein vollständig ausgebildetes Cauda-Syndrom wurde in der vorliegenden Arbeit weder bei den halbsitzenden noch bei den flachgelagerten Patienten beobachtet. Dagegen wurden relativ häufig spinale Symptome, wie Myoklonien, tonische Beinkrämpfe, Paraesthesien und verstärkte präexistente Wurzelschmerzen wahrgenommen (Tabelle 13; Fig. 4).

Die von Cécile et al. (21) ermittelte hohe Incidenz tonischer Beinkrämpfe (bei 40 % halbsitzender und bei 28 % flachgelagerter Patienten) wurde unter den eigenen Patienten nicht beobachtet (In Tabelle 16 sind die Untersuchungsergebnisse denen von Cécile et al. gegenübergestellt). Bemerkenswert in den Ergebnissen dieser Autoren ist ferner das Fehlen jeglicher Myoklonien, was weder durch eigene Untersuchungen (in denen Myoklonien bei 6,5 % der halbsitzenden und bei 11 % der liegenden Patienten auftraten) noch durch Hinweise im vorhandenen Schrifttum belegt wird (In der von Büchele et al. (19) bis 1979 ausgewerteten Literatur schwanken die Häufigkeitsangaben zur gesamten spinalen Symptomatik zwischen 1 % und 9 %).

Das von Cécile et al. registrierte geringere Auftreten spinaler Nebenwirkungen (insbesondere von tonischen Beinkrämpfen) bei flachgelagerten Patienten ließ sich ebenfalls nicht durch eigene Untersuchungen bestätigen, vielmehr lag die Zahl aller spinaler Nebenwirkungen in dieser Gruppe insgesamt höher, ohne daß dabei jedoch ein signifikanter Unterschied zwischen den Lagerungsgruppen festzustellen gewesen wäre.
Trotz fast gleicher Untersuchungsvoraussetzungen - lediglich das Verdünnungsverhältnis Dimer X^R:Liquor variierte zwischen 5:3 (Cécile et al.) und 5:4 (bei den eigenen Untersuchungen) - ergaben sich also unterschiedliche Ergebnisse. Das geringfügig abweichende Mischungsverhältnis dürfte jedoch kaum eine ausreichende Erklärung für diese Diskrepanz sein. Von entscheidenderer Bedeutung mögen wohl eher die im vorigen Kapitel aufgeführten pathogenetischen Faktoren sein.

7.3 Meningeale Symptomatik

7.3.1 Kopfschmerzen

Zur Pathogenese meningealer Symptomatik nach der Dimer X^R-Myelographie tragen im wesentlichen zwei Faktoren bei: einerseits das Auftreten von Unterdruckkopfschmerz infolge von Liquorverlust durch Stichlochdrainage und andererseits die direkte toxische Wirkung des Kontrastmittels auf die Rückenmarkshäute (19,21,26,28,33,37,43, 52,65,66,67,97). Interessant ist die Feststellung von Gutterman (37), daß sowohl Häufigkeit und Intensität

als auch Dauer postmyelographischer Kopfschmerzen erheblich veringert werden können, wenn nach der Instillation des Kontrastmittels prophylaktisch ein autologer, epiduraler Blutpfropfen (englisch: blood-patch) zur Vermeidung von Liquorverlust appliziert wird.
Bei der Entstehung von Kopfschmerzen scheint jedoch auch noch die psychische Verfassung der Patienten eine nicht unwesentliche Rolle zu spielen. Allein durch psychologische Führung gelang es nämlich Paulley (81), die bei diagnostischen Lumbalpunktionen bei bis zu 75 % der Fälle auftretenden Kopfschmerzen (94 zit. n. 102) so zu reduzieren, daß sie nur noch ganz vereinzelt vorkamen. Auch bei der Myelographie hat sich gezeigt, daß die vegetative Ausgangslage der Patienten mitentscheidend für die Verträglichkeit des Kontrastmittels ist. Nervöse und ängstliche Patienten neigen demnach zu einer höheren Reizbarkeit des ZNS als somatopsychisch stabilere Menschen. Diese von Rey (91) sowie von Widok u. Schmerwitz (113) gemachten Erfahrungen wurden durch ähnliche Beobachtungen an eigenen Patienten bestätigt.
Cécile et al. (21) fanden heraus, daß durch Flachlagerung die Häufigkeit postmyelographisch auftretender Kopfschmerzen erheblich zurückging. Eigene Untersuchungsergebnisse (Tabelle 13 und 16) bestätigen zwar ebenfalls eine deutliche Abnahme der Kopfschmerzen, doch ist dabei der Unterschied zwischen liegenden und halbsitzenden Patienten nicht statistisch signifikant.
Dieser Vorzug der flachen Lagerung bezüglich des Auftretens von Kopfschmerzen steht jedoch in keinem vernünftigen Verhältnis zum Ausmaß der im vorigen Kapitel beschriebenen Komplikationen in Form cerebraler Krampfanfälle. Diese sind nämlich so gravierend, daß von der

liegenden Position sehr abgeraten werden muß. Um das Risiko schwerer Komplikationen möglichst herabzusetzen, genügt jedoch schon eine geringe Neigung des Kopfes um 30°. Die früher allgemein übliche steilere Lagerung von 45° und darüber braucht nach den heutigen Erkenntnissen (Hammer 1978, 43), Reinhard 1980, 90) nicht mehr praktiziert zu werden.

7.3.2 Übrige meningeale Reizerscheinungen

In den Untersuchungsreihen von Cécile et al. (21) trat bei 33 % der halbsitzenden und bei 12 % der liegenden Patienten eine Erhöhung der Körpertemperatur ein, wobei in einigen Fällen noch Meningismus hinzukam (eine Häufigkeitsangabe fehlt). Derartige Unterschiede zwischen den Patientengruppen ließen sich aufgrund eigener Untersuchungen nicht belegen; denn lediglich je zwei Patienten (4 %) in jeder Gruppe wiesen diese Symptomatik auf (Meningismus und Temperaturerhöhung). Im übrigen Schrifttum schwanken die Angaben bezüglich dieser Nebenwirkung zwischen 0 % und 16 % (Tabelle 8). Bei den eigenen Patienten waren die Symptome in allen Fällen relativ leicht: sämtliche Beschwerden waren innerhalb von zwei Tagen spontan wieder abgeklungen und das Fieber überstieg nie 38 °C. Diese Beobachtungen werden auch durch Untersuchungsergebnisse von Irstam u. Selldén bestätigt (53). Mehrere Autoren haben bei Patienten mit meningitischer Symptomatik Lumbalpunktionen durchgeführt (34,43,47,51, 52). Dabei fanden sich in vielen Fällen Anzeichen einer abakteriellen Meningitis mit Lymphocytose und leichter

Proteinerhöhung, was sich als eine durch das Kontrastmittel veursachte Meningitis deuten läßt.
Eine Kontamination der Instrumente mit einem toxischen Spülmittel führte fünfmal in den Untersuchungen von Vik-Mo u. Maurer (107) zu schwerer Meningitis. Pyrogene und eine unzweckmäßige Aufbewahrung des Kontrastmittels können ebenfalls derartige unerwünschte Begleiterscheinungen verursachen (zit. n. 90).
Die in den eigenen Untersuchungen um knapp 15 % niedriger liegende Gesamtzahl meningealer Reizerscheinungen unter flachgelagerten Patienten ist auf die durch diese Position bewirkte geringere Häufigkeit von Kopfschmerzen zurückzuführen, denn übrige meningeale Nebenerscheinungen verteilten sich in etwa gleich über beide Patientengruppen (Tabelle 13). Beim Studium der Literatur fallen extrem große Schwankungen in den Angaben auf. Die Häufigkeit meningealer Reizerscheinungen variiert demnach nämlich zwischen 2,5 % und 78,5 % (Tabelle 8). Diese Abweichungen lassen sich wohl teilweise durch uneinheitliche Dokumentation der Befunde sowie durch Unterschiede bei der Patientenbefragung erklären.

8 SCHLUßFOLGERUNGEN

In den letzten Jahren hat die Zahl jener Veröffentlichungen zugenommen, in denen über Zwischenfälle nach der Myelographie mit Dimer X^{R} (Iocarmat) in Form von cerebralen Krampfanfällen, Wirbel- und Schenkelhalsfakturen, bleibenden kompletten Caudasyndromen und Todesfällen berichtet wird (14) (Tabelle 4,5,7). In den USA wird deshalb auf die Anwendung des Dimer X^{R} neuerdings verzichtet und stattdessen wieder auf ölhaltige Substanzen oder Luft (auch zur Darstellung der lumbalen Partien des Spinalkanals) zurückgegriffen, während das relativ neuentwickelte Metrizamid (Amipaque^{R}) noch klinischen Versuchen unterzogen wird (14).

In Europa fielen erste Erfahrungsberichte über Metrizamid größtenteils positiv aus; in letzter Zeit jedoch mehren sich Anzeichen schwerer Nebenwirkungen auch nach der Verwendung dieser Substanz (s. S. 16), weshalb vor einem bedenkenlosen Übergang von Dimer X^{R} auf Metrizamid gewarnt wird (19); denn umfangreichere statistische Ermittlungen über längere Zeiträume hinweg im Hinblick auf mögliche Komplikationen nach der Myelographie mit Metrizamiden liegen noch nicht vor (19). Die Erfahrung jedoch, daß dem Iocarmat (Dimer X^{R}) zugeschriebene Komplikationen auch bei dieser Substanz wahrgenommen werden (13,83,114), zeigt, daß noch kein völlig ideales Kontrastmittel entwickelt worden ist (Zu den Kriterien eines idealen Kontrastmittels s. S. 3).
Andererseits sind schwere Komplikationen durchaus zu reduzieren, wenn man aus den Untersuchungserfahrungen

bereits genannter Autoren (19,43,51,52,53,90,110) und aus den in dieser Arbeit vorgelegten Ergebnissen folgende praktische Schlüsse zieht, die als Vorsichtsmaßnahmen bei der Anwendung von Dimer X^R gelten sollten:

1) Gründliche Anamnese zur Eruierung präexistenter Anfallsleiden
2) Beschränkung der Kontrastmitteldosis auf 5 ml
3) Sechsstündige Lagerung der Patienten nach der Myelographie bei einer Kopfneigung von 30°.

Darüberhinaus sind noch folgende relative Kontraindikationen zu beachten (69,70):
- Epilepsie
- schwerer Alkoholismus
- Medikation mit Phenothiazinderivaten u. ä.
- gravierende Arteriosklerose
- Mißbildungen im thorakalen Bereich der Wirbelsäule (z. B. tuberkulöser Gibbus, Kyphoskoliose).

9 ZUSAMMENFASSUNG

Insgesamt 92 Patienten wurden nach der lumbalen Myelographie mit dem wasserlöslichen Kontrastmittel Iocarmat (Dimer X^{R}) untersucht, um zu ermitteln, ob auftretetende Nebenwirkungen mit der jeweiligen Lagerung der Patienten nach der myelographischen Untersuchung im Zusammenhang stehen. Entsprechend allgemein üblicher Praxis wurden die Patienten der einen Gruppe mit erhöhtem Oberkörper gelagert, während in Anlehnung an die Empfehlungen von Cécile et al. (21) die der anderen flach liegen durften.

Die vergleichende Untersuchung der beiden Patientengruppen führte im einzelnen zu folgenden Ergebnissen:

1) Unter den flach gelagerten Patienten kam es zu einer signifikanten Häufung ($p < 0,05$) von Zwischenfällen in Form generalisierter Krampfanfälle (bei fünf Patienten = 11 %). Derartige epileptiforme Anfälle wurden dagegen unter den halbsitzenden Patienten nicht registriert. Aus diesem Grund muß von einer flachen Lagerung abgeraten werden.
2) Die Häufigkeit auftretender Kopfschmerzen nahm bei der flachen Lagerung der Patienten zwar ab, eine statistische Signifikanz ergab sich hieraus jedoch nicht.
3) Weitere registrierte Nebenwirkungen (Myoklonus, tonische Beinkrämpfe, Paraesthesien, Verstärkung präexistenter Wurzelschmerzen sowie Nackenschmerzen, Nausea und Erbrechen) kamen unabhängig von der jeweiligen Körperlage bei beiden Patientengruppen etwa gleich häufig vor.

ANHANG

A N H A N G I

Tabellen 1 - 16

Tab. 1: Chemische Zusammensetzung und Eigenschaften von Iocarmat (Dimer X^{R})(nach Byk-Gulden Herstellerinformation)

Zusammensetzung	60%wässrige Lösung des Methylglucaminsalzes der 5,5-Adipolydiamino-bis (2,4,6-trijod-N-methyl-isophthalamsäure) (Iocarminsäure)
Summenformel	$C_{24}H_{20}J_6N_4O_8$
Molekulargewicht	1254
Jodgehalt	60,7 %
pH	6,5 - 7,8
Dichte	1,328 g/ml bei 20 °C
Viskosität	7,2 cP bei 37 °C
Osmolarität	1040 mOsmol/l
Osmolarität nach Verdünnung	570 mOsmol/l (bei Verdünnung des Iocarmats mit Aqua bidest. im Verh.5:4)

Tab. 2: Neurotoxicität (LD50 bei der Maus) nach intravenöser Injektion wasserlöslicher Kontrastmittel (nach Baumgartner et al. 1970; 12)

Kontrastmittel	LD50 n.iv-Injek. b.d. Maus		Injek.geschwindigk.
	g/kg	g/J/kg	ml/min
Na-Monojodmethan-Sulfonat (Kontrast U^{R})	9	4,7	0,1
Iothalamat (Conray^{R})	11,5	5,4	2
Iocarmat (Dimer X^{R})	13,2	6,2	2

Tab. 3: Neurotoxicität (LD50 bei der Maus) nach intracerebraler Injektion wasserlöslicher Kontrastmittel (nach Baumgartner et al. 1970; 12)

Kontrastmittel	LD50 n.intracerebraler Injektion bei der Maus	
	mg/kg	mg/J/kg
Na-Monojodmehtan-Sulfonat (Kontrast U^{R})	235	122
Iothalamat (Conray^{R})	320	150
Iocarmat (Dimer X^{R})	617	290

Tab. 4: Häufigkeit cerebraler Krampfanfälle nach der Iocarmat-Myelographie (1970 - 1980)

Autor	Jahr	n	generalis. Krampfanfälle (Fallzahl)
Baumgartner, Gonsette	1970	630	1
Gottesleben, Selle	1972	190	2
Lunven	1972		1
Irstam	1973	300	1
Thun	1974	660	2
Ahlgren	1975	1207	3
Grainger	1975	290	2
Hindmarsh	1975	43	1
Walker	1976	355	2
Sackett	1977	82	2
Prange, Poser	1977		3
Rieke	1978	52	2
Reinhardt	1980	377	8

Tab. 5: Schenkelhals- und Wirbelfrakturen nach der Iocarmat-Myelographie (1970 - 1980)

Autor	Jahr	Fallzahl	Diagnose
Hugander	1974	1	Schenkelh.f.
Walker	1976	1	"
Laasonen	1978	2	"
Reinhardt	1980	1	Wirbelfrak.

Tab. 6: Prozentuale Häufigkeit spinalradikulärer Symptomatik nach der Iocarmat-Myelographie (1970-1979) (komplette Conus-Cauda-Syndrome ausgenommen)

Autor	Jahr	n	Klonus	toni. Krämpfe	Hyperreflexie	Harnverhal.	Wurz. reiz. symp.
Baumgartner, Gonsette	1970	630	1	0	0	0	2
Lethinen, Seppänen	1971	54	4	0	0	0	4
Ahlgren	1972	197	4	0	0	0	12
Gottesleben, Selle	1972	190	1,5	0	0	0	10
Hammer, Scherrer	1972	83	0	0	0	0	4
Kunze, Schiefer	1972	102	0	0	0	0	0
Dörstelm., Hauke	1973	102	1	0	0	0	3
Irstam	1973	300	2	0	0	2	3
Ray	1973	51	0	2	0	0	0
Rittmeyer, Freyschmidt	1973	345	1	0	0	0	0
Skalpe, Talle	1973	100	8	0	0	0	0
Agnoli	1974	120	0	0	4	0	0
Cécile et al flache Lag.	1974	165	0	28	0	0	32
Cécile halbs. Lag.	1974	140	0	40	0	0	36
Kunze, Schiefer	1974	355	0	0	0	0	0
Thun	1974	660	1	0	0	0	0
Hindmarsh	1975	43	5	0	0	5	30
Irstam, Selldén	1975	50	4	0	36	0	0
Laasonen	1977	82	2	2	0	6	17
Hammer	1978	100	0	0	0	0	1
Hickel	1979	100	0	0	0	0	9

Tab. 7: Akute komplette Caudasyndrome nach der Iocarmat-Myelographie (1970 - 1980)

Autor	Jahr	Fallzahl
Rittmeyer	1973	1
Weigert	1975	1
Perrigot	1976	4
Kühner	1977	5
Reinhardt	1980	3

Tab. 8: Prozentuale Häufigkeit meningealer Symptomatik nach der Iocarmat-Myelographie (1970 - 1979)

Autor	Jahr	n	K[1]	N+T[2]	üb.[3]	Summe[4]
Baumgartner, Gonsette	1970	630	16	3	2	22
Lethinen, Seppänen	1971	54	5	0	0	5
Ahlgren	1972	197	24	15	2	44
Gottesleben, Selle	1972	190	23	11	0	34
Hammer, Scherrer	1972	83	20	6	6	32
Kunze, Schiefer	1972	102				10
Irstam	1973	300	18	2	5	25
Rittmeyer, Freyschmidt	1973	345				15
Skalpe, Talle	1973	100	34			34
Agnoli	1974	120	31	12	*	42
Cécile flach. Lag.	1974	165	25	12		37
Cécile halbs. Lag.	1974	140	77	33		78,5
Thun	1974	660				11
Hindmarsh	1975	43	21	0	25	46
Irstam, Selldén	1975	50	38	16	0	54
Walker	1976	355				2,5
Laasonen	1977	82	44		34	78
Hammer	1978	100	18	6		24
Hickel	1979	100	45			45

1) Kopfschmerzen; 2) Nackensteife/Temperaturerhöhung; 3) übrige meningeale Reizerscheinungen; 4) Summe der Reizerscheinungen; * Häufigkeit von Kopfschmerzen, Schwindel und Übelkeit sind unter "Kopfschmerzen" zusammengefaßt.

Tab. 9: Elektronenmikroskopische Untersuchung der anatomisch-pathologischen Veränderungen nach pericerebraler Injektion wasserlöslicher Kontrastmittel an Meerschweinchen (nach Gonsette, André-Balisaux 1971)

Kontrastmittel	Vasodilatation	Oedeme	Entzünd.-reakt.	Haemorrhagie
Iothalamat (Conray^{R})	+++	+++	++	+
Iocarmat$_{R}$ (Dimer X^{R})	+	+	+	-

Tab. 10: Epileptogene Wirkung wasserlöslicher Kontrastmittel (nach pericerebraler Injektion beim Meerschweinchen) (nach R. Gonsette 1973)

Kontrastmittel	Dosis (ml)	Zahl der Tiere	Zahl der Tiere mit		
			Jackson-anfälle	status epileptikus	exitus
Metrizamid	0,05	5	-	-	-
Iothalamat	0,05	5	5	5	3
Iocarmat	0,05	5	2	-	-

Tab. 11: Häufigkeit auftretender Nebenwirkungen nach der Iocarmat-Myelographie in Untersuchungen von Cécile et al. (21) 1974

Lagerung	Halbsitzend	Flach
Fallzahl (n)	140	165
generalisierte Krampfanfälle	0	0
Klonus	0	0
tonische Krämpfe	56	46
Verstärkung vorbestehender Schmerzen	50	52
Kopfschmerzen	107	41

Tab. 12: Alter und Geschlechtsverteilung im Gesamtpatientengut (n=92) an der neurologischen und neurochirurgischen Klinik der Universität Würzburg

Alter (Jahre)	20	21-35	36-50	51-65	> 66	ges.
halbs. Lagerung						
Männer	0	6	8	8	3	25
Frauen	0	3	11	4	3	21
Total						46
flache Lagerung						
Männer	0	3	11	7	2	23
Frauen	0	6	12	5	0	23
Total						46

Tab. 13: Nebenwirkungen nach der Myelographie mit Iocarmat an der neurologischen und neurochirurgischen Klinik der Universität Würzburg

Lagerung	halbsitzend			flach		
Geschlecht	weibl.	männl.	total	weibl.	männl.	total
Fallzahl(n)	20	26	46	23	23	46
generalis. Krampfanf.	0	0	0	3	2	5
Klonus	3	0	3	2	3	5
tonische Krämpfe	2	0	2	1	2	3
Paraesthes.	2	1	3	3	0	3
Verst. vorb. Schmerzen	6	2	8	4	2	6
Kopfschmerzen	8	12	20	6	6	12
Meningism. m. Temper.erhöh.	1	1	2	1	1	2
Nackenschm.	1	4	5	3	3	6
Nausea	2	2	4	2	1	3
Erbrechen	1	1	2	1	1	2
Schwindel	1	1	2	2	2	4

Tab. 14: Prozentuale Aktivitätsverteilung von Iocarmat (Dimer X^{R}) im Spinalkanal nach Flachlagerung (nach H. Brabrand u. Mitarb. 1972)

Brustwirbelsäule	37 %
Halswirbelsäule	12 %
Ventrikelbereich	8 %

Tab. 15: Klinische Symptomatik nach intracerebraler Injektion wasserlöslicher Kontrastmittel an Meerschweinchen (nach Gonsette, André-Balisaux 1971; 33)

Kontrastmittel (280 mg/J/ml)	Zahl d. Tiere/ Charge	Agitation	Tremor	Epilepsie	Tod
Iothalamat (Conray^{R})	5	5	0	0	0
Iocarmat (Dimer X^{R})	5	0	0	0	0

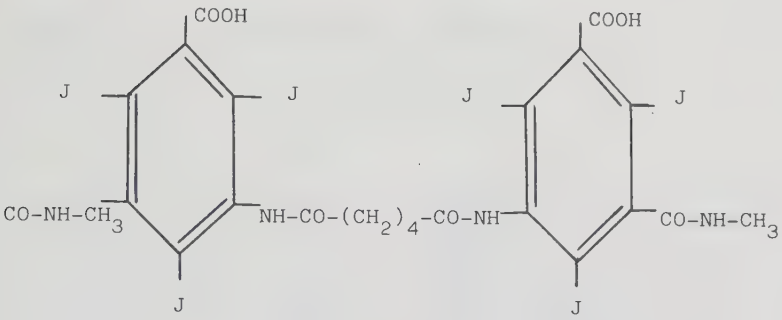
Tab. 16: Prozentuale Häufigkeit der Nebenwirkungen nach der Iocarmat-Myelographie (Im Vergleich zu den von Cécile u. Mitarbeitern erzielten Ergebnissen)

ERGEBNISSE	CÉCILE U. MIT.		EIGENE ERGEBNISSE	
Lagerung	halbs.	flach	halbs.	flach
Fallzahl(n)	140	165	46	46
generalisierte Krampfanfälle	0	0	0	5
Klonus	0	0	6,5	11
tonische Krämpfe	40	28	4	6,5
Verstärkung vorb. Schmerzen	36	32	17	13
Kopfschmerzen	77	25	43	26

A N H A N G II

Abbildungen 1 - 5

Fig. 1: Strukturformel von Iocarmat (Dimer X^R)



DIMER-X (n. Skalpe u. Talle 1973)

Fig. 2 und 3: Arachnoiditis spinalis nach der Myelographie mit Iocarmat. Untersuchungen von Irstam (1973,1974; 55,56,57) und Ahlgren (1973; 7) (nach Irstam, 1974; 51)

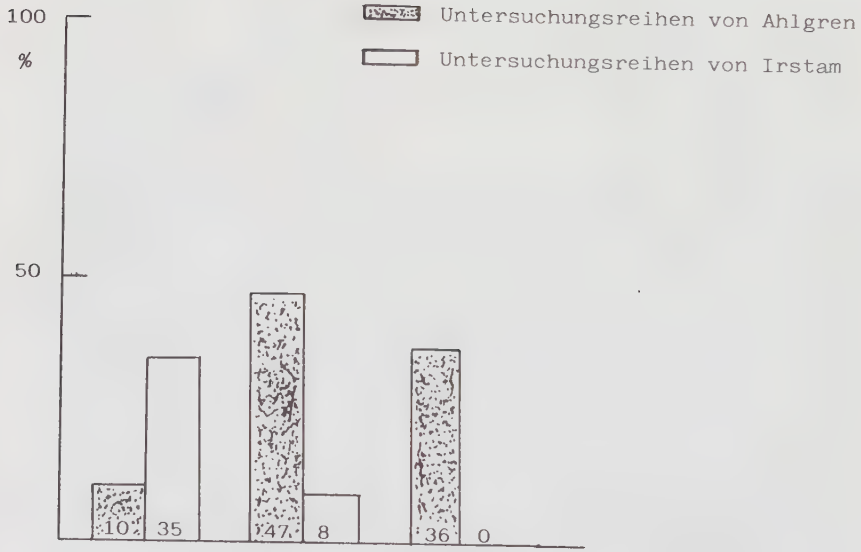


Fig. 2: Zwischen den Myelographien nicht operierte Patienten

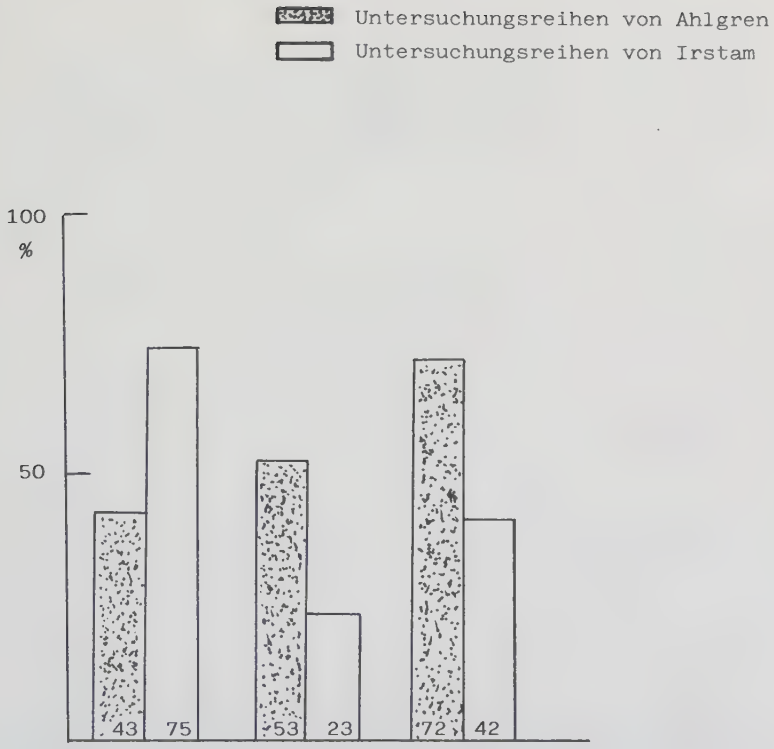


Fig. 3: Zwischen den Myelographien operierte Patienten

Fig. 4: Cerebrale und spinalradikuläre Nebenwirkungen nach der Myelographie mit Iocarmat an der neurologischen und neurochirurgischen Klinik der Universität Würzburg (prozentuale Häufigkeit)

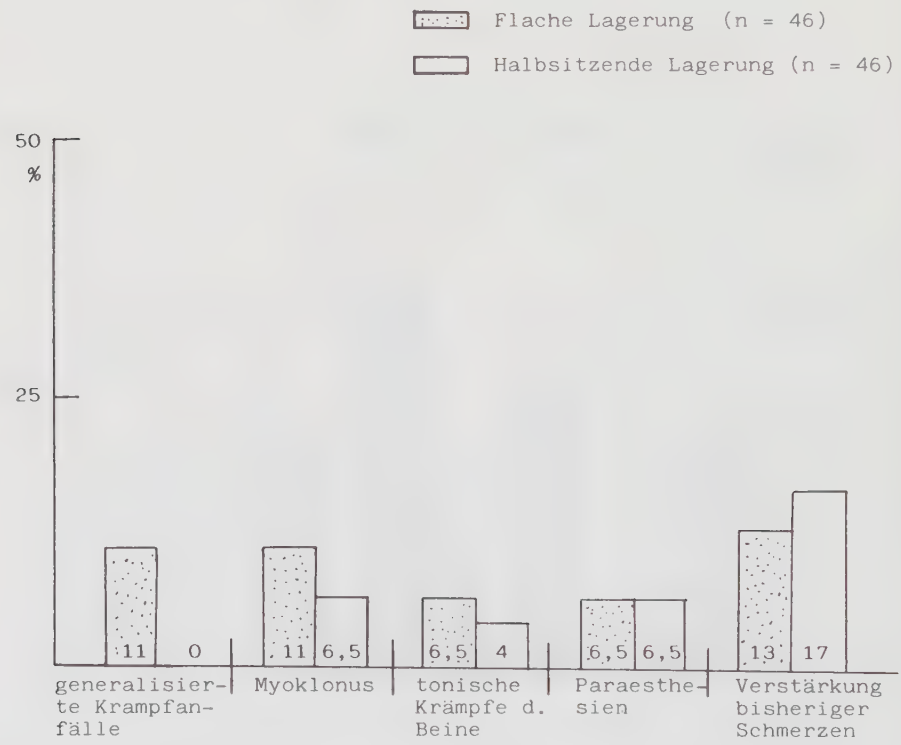
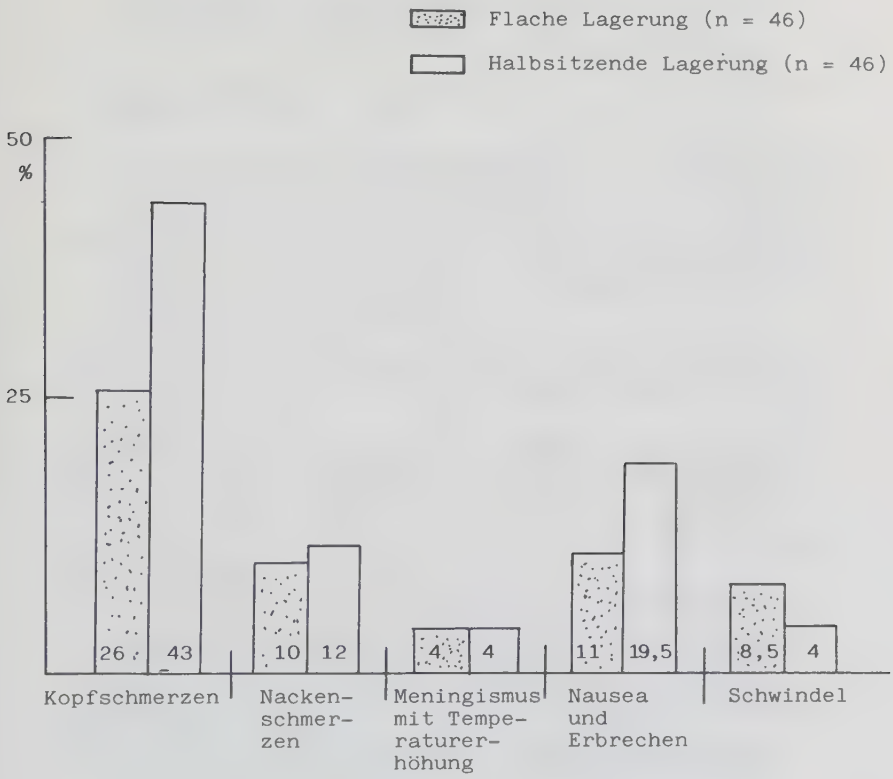


Fig. 5: Meningeale Nebenwirkungen nach der Myelographie mit Iocarmat an der neurologischen und neurochirurgischen Klinik der Universität Würzburg (prozentuale Häufigkeit)



A N H A N G III

Literaturverzeichnis

1. Agnoli, A. L.: Untersuchungen mit einem wasserlöslichen Kontrastmittel ohne Anästhesie zur Diagnose krankhafter Prozeße im lumbosacralen Bereich. Fortschr. Röntgenstr. 120, 5 (1974) 608
2. Agnoli, A. L., R. Schönmayr: Die positive Kontrastmitteluntersuchung bei der Lumbo-Ischialgie. Kurz und Gut 10, 1 (1976) 2
3. Ahlgren, P.: Lumbale Myelographie mit Conray Meglumin 282. Fortschr. Röntgenstr. 111, 2 (1969) 270
4. Ahlgren, P.: J. Praestholm: Komplikationer ved myelografi med methiodalum. Nord. Med. 82, 51 (1969) 1600 (Dänisch).
5. Ahlgren, P.: Dimer-X. Et nyt kontraststof til lumbal myelografi. Nord. med. 85, 9 (1971) 291 (Dänisch).
6. Ahlgren, P.: Dimer-X. A new contrast medium for lumbar myelography without spinal anaesthesia. Acta radiol. Diagnosis 13 (1972) 753.
7. Ahlgren, P.: Long term side effects after myelography with water-soluble contrast media-Conturex, Conray Meglumine and Dimer-X. Neuroradiology 6 (1973) 206.
8. Ahlgren, P.: Valg af kontrastmiddel til myelografi. Ugeskrft for laeger 137, 27 (1975) 1549.
9. Almén, T.: Contrast agent design. Some aspects on the synthesis of water soluble contrast agents of low osmolarity. J. theor. Biol. 24 (1969) 216.
10. Arnell, S., F. Lidström: Myelography with Skiodan (Abrodil). Acta radiol. 12 (1931) 287.
11. Baumgartner, J., J.-P. Braun, F. Rust, M. Wipf-Schiebel, J. Kummert, R. Kiesel: Amélioration de la technique de léxamen radiculosaccographice par utilisation d'un nouveau produit de contraste. Neuro-Chir. 14, 8 (1968) 909.
12. Baumgartner, J., J.-P. Braun, J. Caron, J. Cécile, H. Fischgold, R. Gonsette, J. F. Hirsch, J. Legré, J. Metzger: Radikulographie au Dimer-X. Premiers résultats après 630 examens. J. Radiol. 51, 10 (1970) 557.
13. Bentson, J. R.: Comparisation of metrizamide with other myelographic agents. JR. Clin. Orthop. 127 (1977) 111.

15. Brabrand, H., H. Wenker, W. Groth, G. Kostadinow, J. Ciarkowski, H. D. Lessmann: Klinische Prüfung eines neuen wasserlöslichen Kontrastmittels zur lumbosacralen Myelographie. Fortschr. Röntgenstr. 115, 5 (1971) 609.

16. Brabrand, H., H. D. Lessmann, H. Wenker: Experimentelle Untersuchungen über die Elimination und Neurotoxicität eines neuen, wasserlöslichen Kontrastmittels zur lumbosacralen Myelographie. Radiologe 12, 2 (1972) 66.

17. Brown, H. A., J. L. Carr: The effect of lipiodol in the subarchnoid space. Surg. Gynec. Obstet. 68 (1939) 945.

18. Bruskin, J., N. Propper: Experimentelle Myelo-Encephalographie an Hunden und über den Einfluß von Jodilipin und lipiodol auf das Rückenmark, Gehirn und dessen Häute. Z. ges. exp. med. 75 (1931) 34.

19. Büchele, W., G. Kunitsch, Th. Brandt: Die lumbale Myelographie mit Methylglucamin-Iocarmat (Dimer-X). Eine kritische Übersicht neurologischer Komplikationen. Röntgen-Bl. 32 (1979) 39.

20. Campbell, R.L., J. A. Campbell, R. F. Heimburger, J. E. Kalsbeck, J. Mealey: Ventriculographie and myelographie with absorbable radiopaque medium. Radiology 82 (1964) 286.

21. Cécile, J. P., G. Regnier, A. Gguaquiére, L. Doffiny, A. Cuvelier: Postural Protection against complications in radiculography with Dimer-X. Neuroradiology 7 (1974) 167.

22. Cronquist, S.: Ventriculography with Amipaque. Neuroradiology 12 (1976) 25.

23. Cronquist, S.: Examen de l'éspace sous-arachnoidien avec un moyen de contraste hydrosoluble (Amipaque). J. Neuroradiolog. 4 (1977) 13.

24. Dandy, W. E.: Roentgenography of brain after the injection of air into the spinal cord. Ann. Surg. 70 (1919) 397.

25. Decker, K.: Klinische Neuroradiologie. Georg Thieme Verlag Stuttgart 1960.

26. Dörstelmann, D., R. Hauke: Lumbosacrale Myelographie mit einem Kontrastmittel (Dimer-X) ohne Lumbalanaesthesie. J. Neurolog. 204 (1973) 225.

27. Eldevik, O. P., V. M. Haughton: Risk factors in complications of aqueous myelography. Radiology 128 (1978) 415.

28. Elies, W.: Erfahrungen mit einem neuen wasserlöslichen Kontrastmittel bei der lumbalen Myelographie. med. Welt 24 (1973) 825.

29. Erickson, T. C., H. J. van Baaren: Late meningeal reaction to etyliodophenylundecylate used in myelography; report of case that terminated fatally. J. Amer. med. Ass. 153 (1953) 636.

30. Faust, G.: Aspekte zur Diagnostik von Erkrankungen im Bereich des Spinalkanals. Kurz und Gut 8 (1972) 8.

31. Finck, M., H. Vogelsang: Experience with Dimer-X-Ventrikulography. Neurpädiatrie 6 (1975) 339.

32. Gonsette, R.: Biologic tolerance of the central nervous system to metrizamide. Acta radiol. Suppl. 335 (1973) 25.

33. Gonsette, R.: An experimental and clinical Assessment of watersoluble contrast medium in neuroradiologie. A new medium Dimer-X. Clin. Radiol. 22 (1971) 44.

34. Gottesleben, A., G. Selle: Die lumbosacrale Radiculographie mit Dimer-X. Nervenarzt 43, 12 (1972) 646.

35. Grepe, A.: Cisternographie with the non-ionic watersoluble contrast medium metrizamide. Acta Radiol. 16 2 (1975) 146.

36. Grepe, A., L. Widén: Effects of cisternal application of Metrizamide. An experimental investigation in dogs in NO analgesia with and without Halothane. Acta radiol. Suppl. 335 (1973) 119.

37. Guttermann, P., H. S. Bezier: Prophylaxis of postmyelogram headaches. J. Neurosurg. 49 (1978) 869.

38. Haase, J., B. V. Jepsen, H. Bech, E. Langeback: Spinal fracture following radiculography using Meglumine Iothalamate (Conray). Neuroradiology 6 (1973) 65.

39. Halaburt, H., J. Lester: Leptomeningeal changes following lumbar myelography with water-soluble contrast media (Meglumin Iothalamate and Methiodal Sodium). Neuroradiology 5 (1973) 70.

40. Hammer, B.: Deleayed resorption of contrast media and radioelements in cases of lumbosacral malformations. Neuroradiology 3 (1971) 97.

41. Hammer, B.: Zur Technik der lumbalen Myelographie. Röntgenbl. 24 (1971) 322.

42. Hammer, B., H. Scherrer: Choise of contrast media in lumbosacral myelography. Neuroradiology 4, 2 (1972) 114.

43. Hammer, B.: Results of a double blind study of three contrast media and technic for lumbosacral radiculography. Neuroradiology 17 (1978) 45.

44. Haughton, M., H. Khang-Cheng, G. F. Unger: Arachnoiditis following myelography with water-soluble agents. Radiology 125 (1977) 731.

45. Hayes, C. W., J. M. Foster, R. Sewel, O. A. Killen: Experimental evaluation of concentrated solutions of iothalamic acid derivates as angiographic media. Am. J. Roent. Rad. Ther. and Nucl. Med. 97, 3 (1966) 755.

46. Hickel, D., K. Reissner, H. Dinkloh: Vergleichende Untersuchungen über Nebenwirkungen bei der lumbalen Myelographie mit wasserlöslichen Kontrastmitteln. Fortschr. Röntgenstr. 130, 4 (1979) 470.

47. Hindmarsh, T.: Lumbar myelography with meglumine iocarmate and metrizamide. A double blind investigation. Acta radiol. Suppl. 335 (1973) 1.

48. Hindmarsh, T., A. Grepe, L. Widén: Metrizamide-Phenothiazine interaction. Acta radiol. Diagnosis 16 (1975) 129.

49. Hoppe, J. O.: Some pharmakological aspects of radiopaque compounds. Ann. N. Y. Acad. Sci. 78 (1959) 727.

50. Hugander, A., K. Boström, L. Irstam: Fractures caused by muscle traction following lumbar myelography with Meglumine Iothalamate (Conray 60) and Meglumine Iocarmate (Dimer-X). Z. Rechtsmedizin 75 (1974) 219.

51. Irstam, L.: Adverse effects of water-soluble contrast media in lumbar myelography. Göteborg 1974 (Habilitationsschrift).

52. Irstam, L.: Side effects of water-soluble contrast media in lumbar myelography. Acta radiol. Diagnosis 14 (1973) 647.

53. Irstam, L.: U. Selldén: Side effects after lumbar myelography with dimeglumine iocarmate. Further experiences. Acta radiol. Diagnosis 16 (1975) 449.

54. Irstam, L., U. Selldén: Adverse effects of lumbar myelography with Amipaque and Dimer X. Acta radiol. Diagnosis 17 (1976) 145.

55. Irstam, L., M. Rosenkrantz: Water-soluble contrast media and adhesive arachnoiditis. 1. Reinvestigation of nonoperated cases. Acta radiol. Diagnosis 14 (1974) 497.

56. Irstam, L. M., M. Rosenkrantz: 2. Reinvestigation of operated cases. Acta radiol. Diagnosis 15 (1974) 1.

57. Irstam, L., R. Sundström, B. Sigstedt: Lumbar myelography and adhesive arachnoiditis. Acta radiol. Diagnosis 15 (1974) 356.

58. Irstam, L.: Lumbar myelography with Amipaque. Spine 3, 1 (1978) 70.

59. Kautzky, R.: Indikation zur operativen Dekompression von spinalen Wurzeln und Rückenmark bei Bandscheibenvorfällen. Schleswig-Holst. Ärzteblatt 5 (1974).

60. Kimber, P.: Modern trends in Myelography. Radiography 40 (1974) 227.

61. Kodama, J. K., W. M. Butter, T. W. Tusing, F. P. Hallet: Iothalamate. A new intravascular radiopaque medium with unusual pharmacotoxic inertness. Exp. molec. path. Suppl. 2 (1963) 65.

62. Kolstadt, P., G. H. Solem: Myelografi med vannoplöslig kontrastmiddel: en analyse av 427 myelografier. Nord. Med. 61 (1959) 306.

63. Krüger, J., K. von Wild, H. Hacker: Wie gefahrlos ist die lumbosacrale Myelographie mit wasserlöslichen Kontrastmitteln? Dtsch. med. Wschr. 102 (1977) 342.

64. Kühner, A., H. U. Hagenlocher, K. Ciba, A. Krastel: Akutes Kaudasyndrom nach Dimer-X Myelographie. Neurochirurgia 20 (1977) 216.

65. Kunze, S.: Kontrastmitteldarstellungen des Rückenmarkkanals. Indikation, Technik, Aussagekraft und Komplikationen. Orthopäde 5 (1976) 224.

66. Kunze, S. W., W. Schiefer: Kontrastmitteldiagnostik beim lumbalen Bandscheibenvorfall. Dtsch. med. Wschr. 97 (1972) 245.

67. Kunze, S., W. Schiefer: Die Verwendung wasserlöslicher resorbierbarer Kontrastmittel zur zentralen Ventrikulographie und Myelographie-Indikation. Technik, Ergebnisse und Komplikationen. Zbl. Neurochir. 35 (1974) 1.

68. Laasonen, E. M., J. Ehrstörm, E. Toivakka, M. Roukkula: Die Nebenwirkungen von Metrizamid und Meglumin-Iocarmat bei der lumbalen Myelographie. Fortschr. Röntgenstr. 127, 5 (1977) 483.

69. Laasonen, E. M., A. Servo, J. Soini, L. Laasonen: A new relative contraindikation for lumbar myelography. Neuroradiology 16 (1978) 367.

70. Laasonen, E. M., A. Servo, J. Soini, H. Sumuvuori, E. Tierala, A. Penttilä: Gross deformity of the spine; a lumbar myelographic risk with Conray and Dimer-X. Neuroradiology 15 (1978) 175.

71. Lethinen, E., S. Seppänen: Side effects of Conray meglumine 282 and Dimer-X in lumbar myelography. Acta radiol. Diagnosis 12 (1972) 12.

72. Lundervold, A., O. Sortland: EEG disturbances following myelography, cisternography and ventrikulography with metrizamide. Acta radiol. Diagn. Suppl. 355 (1977) 379.

73. Lunven, Y., L. Didier, J. M. Maistre, D. Atlan: Un accident inhabitue de la radiculosaccographie au Dimer-X. J. Radiol. Elektrol. 53 (1972) 72.

74. Marcovich, A. W., A. E. Walker, C. M. Jessico: The immediate and late effects of the intrathekal injection of iodized oil. J. Amer. med. Ass. 116 (1941) 2247.

75. Mason, M. S., J. Raaf: Complications of Pantopaque myelography. Case report and review. J. Neursurg. 19 (1962) 302.

76. Mejlhede, A.: Et tilfaelde med univeselle krampeanfald efter lumbal myelografi med metrizamid (Amipaque). Ugeskr. Laeg. 141 (1979) 2761.

77. Mixter, W. S., J. S. Barr: Rupture of the intervertebral disc with involvement of the spinalcanal. New Engl. J. Med. 211 (1934) 210.

78. Oftedal, S.-I., K. Kayed: Epileptogenic effect of water-soluble contrast media. An experimental investigation in rabbits. Acta radiol. Suppl. 335 (1973) 45.

79. Ortner, W. D., H. Kubin, W. A. Kollar: Über die lumbale Funktionsmyelographie mit wasserlöslichen Kontrastmitteln bei Discopathien. Radiologe 12 (1972) 69.

80. Panter, K.: Über Komplikationen und Gefahren bei der Abrodil-Myelographie. Dtsch. med. Wschr. 78 (1953) 937.

81. Paulley, J. W.: Posture and headache after lumbar puncture. Lancet, July 5 (1980) 33.

82. Perrigot, M., E. Pierrot, B. Bussel, J. P. Held: Paralysies survenues dans les suites d'une radiculographie au Dimer X. Nouv. Presse Méd. 5, 17 (1976) 1120.

83. Picard, L., H. Vespignani, P. Vieux-Rochat, Ch. Moret, G. L'espérance, J. Montaut, M. Wéber, J. Roland: Serious neurological complications of Metrizamide myelography.J. Neuroradiology 6 (1979) 3.

84. Poeck, K.: Neurologie. 3. Auflage. Springer-Verlag, Berlin 1974.

85. Praestholm, J., J. Lester: Complications of myelography with Conray Meglumine. IX. Composium neuroradiologicum, Göteborg 24.-29.08.1970.

86. Praestholm, J., K. Ölgaard: Comparative histological investigation of the sequelae of experimental myelography using Sodium Methiodal and Meglumine Iothalamate. Neuroradiology 4 (1972) 14.

87. Prange, H., S. Poser: Cerebrale Krampfanfälle nach lumbaler Dimer-X-Myelographie (weitere Fallberichte). Nervenarzt 48 (1977) 433.

88. Prange, H., S. Poser: Zum Risiko der lumbalen Myelographie mit Dimer X. Nervenarzt 50 (1979) 261.

89. Ramsey, G. H., J. O. French, W. H. Strain: Iodinated organic compounds as contrast media for radiculographic diagnosis. IV. Pantopaque myelography. Radiology 43 (1944) 236.

90. Reinhard, H. F.: Nebenwirkungen nach lumbaler Dimer X-Myelographie - cave Dosiserhöhung. Schweiz. Rundsch. Med. (Praxis) 69 (1980) 83.

91. Rey, G.: Erfahrungen mit dem neuen waserlöslichen Kontrastmittel Dimer-X zur lumbalen Myelographie. Radiologe 13, 12 (1973) 547.

92. Rittmeyer, K., J. Freyschmidt: Neue Aspekte zur Untersuchungstechnik bei der lumbosacralen Myelographie mit dem wasserlöslichen Kontrastmittel Dimer-X. Röntgen-Bl. 26 (1973).

93. Sacket, J. F., C. M. Strother, C. E. Quaglieri: Metrizamide CSF contrast medium. Radiology 123 (1977) 779.

94. Sciarra, D., S. Carter: Lumbar puncture headache. JAMA 148 (1952) 841.

95. Seyfeddinipur, N.: Die lumbale Myelographie mit wasserlöslichen Kontrastmitteln. Kurz u. Gut 1 (1973) .

96. Sicard, J. A., J. Forestier: Exploration radiologique par l'huile iodée. Presse mméd. 31 (1923).

97. Skalpe, I. O., K. Talle: Lumbar radiculography with Meglumine Iocarmate (Dimer-X). J. Oslo city hosp. 23 (1973) 121.

98. Skalpe, I. O.: Myelography with metrizamide, Meglumine Iothalamate and Meglumine Iocarmate. Acta radiol. suppl. 335 (1973) 57.

99. Skalpe, I. O., P. Amundsen: Lumbar radiculography with Metrizamide. Radiology 115 (1975) 91.

100. Skalpe, I. O., P. Amundsen: Thoracic and cervical myelography with Metrizamide. Radiology 116 (1975) 101.

101. Skuginna, A., B. Ortloff: Erfahrungen mit dem Kontrastmittel Metrizamid bei lumbalen und thorakolumbalen Myelographien. Z. Orthop. 116 (1978) 741.

102. Smith, F. R., G. D. Perkin, F. Clifford Rose: Posture and headache after lumbar puncture. Lancet, June 7 (1980) 1245.

103. Söderberg, L., S. Sjöberg, P. Langeland: Neurological complications following myelography with water-soluble contrast medium. Acta orthop. scand. 28 (1959) 220.

104. Speck, U., R. Schmidt, V. Volkhardt, H. Vogelsang: The effect of Patient on the passage of Metrizamide (Amipaque), Meglumien Iocarmate (Dimer X) and Ioserinate (Myelografin) into the blood after lumbar myelography. Neuroradiology 14 (1978) 251.

105. Sovak, M., B. Nahlovsky, J. Lang, C. Elliot, Lasser: Preliminary evaluation of di-iodo-triglusol benzene. An approach to the design of non-ionic water-soluble radiographic contrast media. Radiology 117 (1975) 717.

106. Thun, F.: Die lumbale Dimer-X-Myelographie. (Ergebnisse bei 660 Untersuchungen). Röntgen-Bl. 27 (1974) 549.

107. Vik-Mo, H., H.-J. Maurer, Meningeal reactions following myelography. Effects of detergent washing agent. Acta radiol. 16 (1975) 39.

108. Vogelsang, H., U. Speck, P. Becker, L. Blumenbach, O. Bosse: Erfahrungen mit einem neuen wasserlöslichen Kontrastmittel für die lumbale Myelographie. (Vergleichende Untersuchungen mit anschließend aufrechter oder liegender Position). Röntgen-Bl. 29 (1976) 201.

109. Vogelsang, H., R. E. Schmidt: Spinale Reizerscheinungen nach Myelographien mit Amipaque bei Patienten mit schweren Kyphoskoliosen. Fortsch. Röntgenstr. 131, 1 (1979) 90.

110. Walker, N., M. Egli, J. Wellauer: Nebenreaktionen nach lumbaler Myelographie mit Dimer-X. Z. Orthop. 114 (1976) 793.

111. Weigert, M., H.-J. Gronert, H. Klems: Erfahrungen mit Dimer-X bei der lumbosacralen Myelographie. Arch. orthop. Unfall-Chir. 81 (1975) 155.

112. Wellauer, J.: Die Myelographie. In: Schinz, H. R., W. E. Baensch, W. Frommhold, R. Glauner, E. Uehlinger, J. Wellauer: Bd. 1, Georg Thieme Verlag Stuttgart 1965 (6. Auflage).

113. Widik, W., W. Schmerwitz: Myelographie mit einer resorbierbaren Suspension. Fortschr. Röntgenstr. 108, 151 (1968).

114. Wray, A. R., J. Templeton, J. D. Laird: Seizure following lumbar myelography with metrizamide. Br. med. J. 23 December (1978) 1787.

Herrn Dr. med. W. Werry danke ich für die Überlassung des Themas und für seine Hilfsbereitschaft bei der Bearbeitung der Dissertation.

Herrn Prof. Dr. H.-G. Mertens und Herrn Prof. Dr. M. Nadjmi danke ich für die Übernahme von Referat bzw. Korreferat.

Herrn Prof. Dr. K.-A. Bushe sowie Herrn Prof. Dr. H.-G. Mertens danke ich für die Untersuchungsmöglichkeit der Patienten.

L E B E N S L A U F

Personalien	Ann-Charlotte Margareta Norstedt geboren am 04.10.1951 in Jönköping, Schweden als Tochter des Kinderarztes Stig Norstedt und seiner Ehefrau, Ingrid Norstedt, geb. Blomgren, ebenfalls Kinderärztin
Familienstand	verheiratet mit Edgar Norstedt, Oberstudienrat
Schul- und Hochschul-ausbildung	1970 Abitur in Stockholm 1971 Studium der Physik, der Chemie und der Biologie in Stockholm 1972-1978 Studium der Medizin an der Universität Würzburg Oktober 1978 Ärztliche Prüfung in Würzburg
Berufliche Tätigkeit	1979-1980 Assistenzärztin an der Inneren Abteilung des Städtischen Krankenhauses in Wertheim/Main Seit dem 01.09.1981 Assistenzärztin an der Chirurgischen Abteilung des Juliusspitals in Würzburg

Margareta Norstedt

Dissertationsdruck
Schmitt & Meyer

Würzburg Ludwigkai 28a Tel. 7 23 80

Dissertationsdruck
Schmitt & Meyer

Würzburg Ludwigkai 28a Tel. 7 23 80